Медицински Университет София

Медицински Факултет

Катедра по Обща и Оперативна Хирургия – проф. Параскев Стоянов

Д-р Радослав Славчев Тодоров

Дисертация

на тема

Постоперативни панкреатити

Дисертационен труд за присъждане

на образователна и научна степен „Доктор”

Научен ръководител Доц. Атанас Йонков дм

София 2020

Съдържание

Въведение 5стр
Определение 6стр.
Честота на заболяването 6стр.
Патологични промени при Постоперативния панкреатит (ПОП) 7стр
Етиология и механизъм на ПОП 9стр.
Етиология на ПОП - конкременти в жлъчните пътища и оперативни намеси върху жлъчния мехур и жлъчните пътища 9стр.
Намеси върху стомаха и дуоденума – гастректомия, стомашна резекция, гастро-ентеростомии, ексцизия или сутура на дуоденални язви или тумори 12стр.
Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата 13стр
Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или обструкция на сфинктера на Оди 14стр.
Застой и рефлукс на дуоденално съдържимо 15стр.
Чернодробни резекции 16стр.
Панкреатични резекции, панкреато-кисто-гастростомии, панкреато-кисто-йейюностомии, пакреато-дигестивни анастомози 17стр.
Механична травма и увреда директно върху паренхима на панкреаса и панкреатичните канали 18стр.
Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата, които довеждат до исхемия в зоната на резекция и анастомоза 18стр.
Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или запушване на сфинктера на Оди 18стр.
Застой и рефлукс на чревно съдържимо в зоната на анастомозата. 19стр.
Спленектомия и ПОП 20стр.
Директна травма на панкреатичния паренхим 20стр.
Исхемия на панкреасната тъкан при спленектомия 21стр.
Дебелочревни и тънкочревни резекции и ПОП 22стр.
Директна механична увреда върху панкреатичния паренхим 22стр.
Операции на органи и структури, разположени анатомично отдалечени от панкреаса - предни резекции на ректум, пластики на предната коремна стена. 23стр.
Предна резекция на ректума 24стр.
Пластики на предната коремна стена 24стр.
Патофизиология на повишеното вътрекоремно налягане 24стр.
Токсичен панкреатит 25стр.
Дефинитивни причинители на панкреатит 25стр.
Вероятни причинители на панкреатит: 26стр.
Имунологичен панкреатит 26стр.
Клинична картина на постоперативния панкреатит 26стр.
Диагностициране на постоперативния панкреатит 28стр.
Измерване на плазмените нива на амилазата 28стр.
Постоперативен панкреатит или Постоперативна хиперамилаземия 32стр.
Ембриогенетично заложени, имунологични различия на екзокринната и ендокринната част на панкреаса 32стр.
Образно-диагностични изследвания 34стр.
Промени в организма, настъпващи вследствие на постоперативен панкреатит 36стр.
Лечение на постоперативния панкреатит 42стр.
Хранене 44стр.
Лечение с ограничен или недоказан ефект 45стр.
Изводи от Литературния обзор 46стр.
Цели 47стр.
Задачи 48стр.
Материали и методи 49стр.
Собствени резултати 50стр.
Честота на появата на Постоперативен панкреатит при пациентите, оперирани за разгледания период 50стр.
Демографска характеристика на пациентите, развили постоперативен панкреатит 51стр.
Възрастов диапазон и средна възраст на пациентите 51стр.
Клинична картина на постоперативния панкреатит 53стр.
Кръвногрупови антигени 54стр.
Резус фактор 54стр.

Оперативни интервенции 55стр.
Изследване на модела на промяна на амилазата в постоперативния период 79стр.
Модел на промяна на амилазата 82стр.
Видове усложнения спрямо модела на промяна на амилазата 88стр.
Разпределение на усложненията при постоперативен панкреатит 94стр.
Корелационен анализ на усложненията спрямо вида на оперативната намеса 103стр.
Ретроспективно корелационно проучване на стойностите на предоперативния Фибриноген и асоциирането му с появата на постоперативен остър панкреатит. 118стр.
Хиперамилаземия или Постоперативен панкреатит?” 120стр
Проспективно проучване 121стр.
Обсъждане 128стр.
Заключение: 154стр.
Приноси 154стр.

Използвани съкращения

ПОП – постоперативен панкреатит

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангио-панкреато графия

ИЛ – интерлевкин

IL6 – Интерлевкин 6

IL10 – Интерлевкин 10

ССС – Сърдечно съдова система

HDA – холедохо-дуодено анастомоза

ТХА- транзиторна Хиперамилаземия

ПОСТОПЕРАТИВНИ ПАНКРЕАТИТИ

I. Литературен обзор

1. Въведение

От началото на XX в. множество автори докладват за различни оперативни интервенции, които в следоперативния период се усложняват с възпаление на задстомашната жлеза и свързани с него тежки и смъртоносни усложнения от страна на различни органи и системи.. По този начин в литературните среди постепенно се оформя понятието „остър следоперативен панкреатит" или „постоперативен панкреатит". В началото на века диагнозата е била поставяна най-често при аутопсията на пациента. В последствие, в резултат на използването на съвременните лабораторни и инструментални диагностични методи, заболяването започва да се диагностицира все по-често в ранния следоперативен период, преди да са настъпили неговите тежки и в повечето случаи смъртоносни усложнения. В научните среди съществува известно разминаване в мнението на авторите като половината от тях смятат, че съществува само следоперативна хиперамилаземия, а другата половина поддържат теорията за съществуването на постоперативен панкреатит. В последните 10 години в диагностицирането на заболяването навлизат множество имунологични и биохимични методи, които позволяват доказването на начеващ панкреатит в първите 6 до 12 часа след операцията, много преди да се появят свързаните усложнения. Благодарение на тези методи е възможно дори да се даде отговор на въпроса дали ще се развие панкреатит, или всичко ще се ограничи до следоперативна хиперамилаземия.

2. Определение

Постоперативният панкреатит представлява тежко усложнение в следоперативния период, което застрашава не само благоприятния изход от направената операция, но и живота на пациента.

Постоперативният панкреатит протича и се развива с механизъм, много сходен и близък до този на острия панкреатит, макар че има множество особености в етиологията му и начина на протичане, които го правят интересен и му придават индивидуални черти.

Първото описание на състоянието е направено от Schneider and Sebening (1928 г.). През 1949 г. Millbourn прави първото проучване на постоперативен панкреатит след гастректомии и стомашни резекции. По негови данни заболяването се проявява в около 90% от случаите, като тежестта му е пряко свързана с нивата на повишената серумна амилаза. Millbourn и редица други автори описват, че постоперативният панкреатит е най–силно проявен в случаи на големи и широки мобилизации на дуоденума и главата на панкреаса. Най-рядко състоянието се наблюдава при случаи на стомашни резекции по повод на пенетриращи към панкреаса язви, които са оставени след стомашната резекция.[19]

3. Честота на заболяването

Случаите на постоперативно възпаление на задстомашната жлеза представляват 10% процента от всички случаи на остър панкреатит. Този вид панкреатит се появява, по литературни данни, в около 1-3% от всички случаи на операции в областта на панкреаса като е с по-висока честота при интервенциите, свързани с експлорация на екстрахепаталните жлъчни пътища. Постоперативен панкреатит се проявява в 1% от случаите при холецистектомия

и в 8% от операциите на жлъчното дърво. Той не се проявява, или се проявява рядко, при случаите на холедохоскопия и холангиография. Това заболяване протича по-тежко при пациенти, подложени на операция на жлъчното дърво, които предоперативно са имали епизоди на билиопанкреатит. Постоперативният панкреатит понякога съпътства оперативни интервенции извън коремната област като кардио-пулмонален байпас, операциите в областта на паращитовидните жлези и бъбречните трансплантации. Той най-често стига в еволюцията си до некротичен стадий като инфектирането на панкреатичните некрози и всички усложнения, свързани с панкреатита, са в три до четири пъти по–големи отколкото при острия билиарен и алкохолен панкреатит. Причината постоперативното възпаление на панкреаса да е толкова тежко е комплексна. Смъртността при това заболяване варира в интервала между 30% и40%, а според някои автори – над 50%.[7][8][9]

4. Патологични промени при Постоперативния панкреатит (ПОП)

Патологичните промени при ПОП включват некротични промени на паренхима, перипанкреатична некроза на мастните тъкани около задстомашната жлеза и асоциираната с това възпалителна реакция. Разпространението на тези промени е директно свързано с тежестта на ПОП. Първа фаза е оточната форма на панкреатит, която се изразява с оток на интерстициума на жлезния паренхим и тъканите в перипанкреасното пространство, инфилтрат от възпалителни клетки и относително слабо изразена (до нихилозна) некроза на паренхима. Контурите на отделните делчета на жлезата са неясни, а жлезата е уголемена, напрегната и твърда. Под микроскоп се вижда заличаване на структурата на отделните ацини, микроинфаркти и хеморагии. Ако този етап на възпалителната реакция не бъде овладян, процесите на автокатализа на органа напредват. Стига се до хеморагично-некротичния стадий, представен от ексцесивни некрози на паренхима, тромбози на интрапанкреатичните съдове на жлезата, съдови увреди и хеморагично инфарциране.[13] Под микроскоп се вижда хеморагичен ексудат между делчетата

на ацините. Установява се некроза на цели делчета. След тази фаза се развива некротичната форма на ПОП. Тя може да обхване целия панкреас или само част от него. Жлезата е сиво-червеникава на цвят с пастьозна консистенция, силно оточна, каквито са и околните перипанкреасни тъкани. В тази фаза се наблюдават стеариновите петна - стеатонекрози по околните на панкреаса органи, наречени от френските автори - „петна от разтопен восък на свещ”[16]. В последствие върху некрозите и хеморагиите на паренхима може да се насложи бактериална инфекция, която довежда до възпалителни процеси по типа на дифузни флегмонозни нагноявания, абсцеси или нагноявания на инфектирани панкреатични кисти, респективно псевдокисти[15]. Измененията са различни в зависимост от формата на протичане. Различават се флегмонозна форма и абсцедиращ панкреатит. Флегмонът засяга цялата жлеза и се разпространява много често и извън анатомичните ѝ предели. Често се засяга и парапанкреатичното пространство, настъпва тъканен разпад и секветрация. Абсцедиращата форма се проявява с малки множествени абсцеси в паренхима на жлезата. Понякога се наблюдава и конфлуиране помежду им. От тези абсцеси могат да възникнат големи гнойни колекции, които дават началото на различни абсцеси в ретроперитонеалното пространство и перитонеалната кухина. В около половината от случаите на гнойна инфекция на ПОП процесът остава ограничен в бурса оменталис. В останалите случаи възпалението се разпространява в различни направления - ретроперитонеално, интрапанкреасно, интрахепатално или пробива в някой кух коремен орган – дуоденум, колон и т.н. Хистологично в панкреаса се установяват оток, левкоцитарна инфилтрция по съдовите стени и в интерстициума, кръвоизливи, некротични участъци и гнойни стапяния. Намират се съдови тромбози по вените и капилярите. Процесите на тромбоза могат да се разпространят в лиеналните, порталните и мезентериалните съдове [15].

Този панкреатит, въпреки факта, че се нарича „остър”, не може да бъде обхванат от съществуващите класификации за остър панкреатит – от Атланта (1992 г.) и Марсилската класификация от 1984 г. Поради това е най-удачно да

бъде разгледан като отделно заболяване, класифицирано на базата на етиологията и патогенезата си – Millbourn et al (1949 г.)

5. Етиология и механизъм на ПОП

Постоперативният панкреатит е честа компликация при разнообразни оперативни намеси в коремната хирургия. Основно оперативните интервенции, усложняващи се с ПОП, могат да бъдат класифицирани в няколко групи. Обединяващият признак за класифицирането им в тези групи е етиологичният причинител и механизмът на постоперативния панкреатит.

През 1949 г. Millbourn, на базата на своите проучвания, създава **класификация** на причините, които довеждат до постоперативен панкреатит, която и до днес е валидна и не е претърпяла промени[19]:

1. Механична увреда директно върху паренхима на панкреаса и панкреатичните канали;

2. Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата, които довеждат до исхемия;

3. Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или запушване на сфинктера на Оди.

4. Застой и рефлукс на дуоденално съдържимо. Намеси върху жлъчните пътища и жлъчния мехур - холецистектомии, ревизии на жлъчното дърво и поставяне на билиарни дренажи, резекции на жлъчните пътища и билио-дигестивни анастомози, папилосфинктеротомии и папилосфинктеропластики

Етиология на ПОП - конкременти в жлъчните пътища и оперативни намеси върху жлъчния мехур и жлъчните пътища

При много от случаите на ПОП основната причина за наличието му са неустановени предоперативно или по време на оперативната интервенция конкременти в жлъчните пътища. Преминавайки през терминалния холедох и

общия билиопанкреатичен канал, те предизвикват обструкция на оттичането на жлъчка и са предиспозиция за рефлукса към пакреатичния канал. Жлъчката, рефлуктирана в панкреатичния канал, води до активиране на панкреасните ензими интрапаренхимно и до самосмилане на жлезата[9]. През 1901 г. Opie описва случай на инклавиран в папилата билиарен камък при пациент починал вследствие на пакреатит. Opie предлага тезата, че билиарен панкреатит може да се появи, когато камък, оток или възпаление, възникнали вследствие преминаването на камъка, предизвикат обструкция на оттока на жлъчка към папилата и дуоденума. Вследствие на обструкцията жлъчката рефлуктира към панкреасния канал и активира ензимите на жлезата[9,23]. Тази теория е известна още като „теория за общия канал", защото за да се осъществи механизмът на билиарен рефлукс, е необходимо наличието на общ билиопанкреатичен канал.[13,23] Изследвания, проведени при модели с животни, подкрепят теорията за генезата на ПОП при обструкция на общия билиопанкреатичен канал. В добавка, тези експериментални модели доказват, че дори само обструкция на панкреатичния канал, без наличие на рефлукс на жлъчка, довежда до ПОП.[22,23,24,27,28,29] За да се докаже този механизъм, са описани модели при кучета, при които се превръзва дуктус панкреатикус и впоследствие при тези експериментални модели се развива панкреатит.[14] По този начин ПОП е асоцииран с различни по своята природа причини като травми на панкреаса след ексцизия и сутура на дуоденални язви. При описаната ситуация съществуват няколко патогенетични варианта за появата на ПОП. При ексцизията и сутурата на язвения дефект може директно да се прошие по невнимание дуктус панкреатикус, като по този начин да се доведе до неговата пълна или частична обструкция, или вследствие на ексцизията да се нанесе механична травма върху панкреаса, дуктус панкреатикус или папила дуодени. При травма на папилата, тя изпада в траен спазъм, който довежда до обструкция на изхода на панкреатичния канал и впоследствие - ПОП. Под механична увреда на панкреаса се разбира или пряко нарушаване на целостта на паренхима на жлезата, или вследствие на хирургичната намеса да се доведе до нарушаване на кръвоснабдяването на даден участък от паренхима на жлезата

и това да предизвика ПОП. Панкреатични конкременти, образували се вследствие индуративен панкреатит на панкреаса, могат следоперативно да стенозират и запушат общия панкреатичен канал, предизвиквайки ПОП.

Често при експлорация на жлъчните пътища се установява стеноза на папилата, което налага извършването на оперативни интервенции с цел дилатация на последната. Такива са папилосфинктеропластиката, папилосфинктеротомията и дилатацията на папилата.

При папилосфинктеропластиката, извършена трансдуоденално, може неволно да се сутурира погрешно отвора на панкреатичния канал и това довежда до ПОП по описания механизъм. Папилосфинктеротомията може да доведе до развитието на ПОП по механизма на спазъм и оток на папилата вследствие на ятрогенна травма при неразпознаване и погрешна томия на сфинктерния комплекс на дуктус Вирсунгианус.[17]

Дилатирането на папила Фатери при бенигнена стеноза е една рутинна техника, която довежда до постоперативен панкреатит. Тя се извършва по няколко различни способа – балонна дилатация с катетър на Fogarty, дилатация с дилататори на Bakes, дилатация с нелатонов катетър. При всички варианти на процедурата може да се предизвиква различна по степен травма на сфинктерния комплекс на папилата на Фатер. Това довежда до спазъм на сфинктера на панкреатичния канал и ПОП.[17]

Много често при холецистектомия и при операция на екстрахепаталните жлъчни пътища се поставят дренажи в билиарното дърво. Тези дренажи биват различни видове – трансцистични, Т- образни /Kehr drainage; Cattell T- tube drainage; Whelan-Moss T- tube; Deaver T- tube/, транспапиларни – преминаващи през папила Фатери. Тези дренажи могат да доведат до появата на ПОП. Механизмът на панкреатита при трансцистичните и транспапиларните дренажи е следният – при преминаване на дрена през папила Фатери, той механично дразни сфинктерния комплекс и предизвиква спазъм на сфинктера на изхода на панкреатичния канал и оттам - ПОП.

Т- образните дренажи могат да предизвикат ПОП по описания механизъм при поставяне дистално на по-дългото рамо, което преминава през папилата и механично стенозира последната или дразнейки я, предизвикава спазъм на сфинктерния комплекс – дренаж на Cattell.[17] При дренажите тип Whelan-Moss T- tube и Deaver T- tube се разчита на различна дебелина на двете къси рамена, които остават вътре в дуктус холедохус, и по-дебело дълго рамо, което излиза навън. При Whelan-Moss T- tube дренажа частта, която е вътре в холедоха, е с по-голямо сечение отколкото дрениращата жлъчката навън тръба. При Deaver T- tube дренажа интрахоледохалната част е по-тънка за сметка на по-широката външна част на дренажа.

Целта на Whelan-Moss T- tube е в широката част да се захванат останали в жлъчните пътища конкременти, които да бъдат отстранени с изваждането на дренажа.

Благодарение на широката си външна част, Deaver T- tube осигурява извеждане на по-голямата част от жлъчката извън билиарното дърво, намалява се налягането в него и се протектира подлежаща билио-билиарна или билио-дигестивна анастомоза.

5.1. Намеси върху стомаха и дуоденума – гастректомия, стомашна резекция, гастро-ентеростомии, ексцизия или сутура на дуоденални язви или тумори

В тази хетерогенна група от оперативи намеси, съсредоточени в областта на стомаха, дуоденума и началната част на тънкото черво, множество причини довеждат до появата на възпаление на задстомашната жлеза в постоперативния период. Патогенетичните механизни са различни, но подчиняващи се основно на класификацията на Millbourn.

5.1.1. Механична увреда директно върху паренхима на панкреаса и панкреатичните канали

Такива увреди настъпват в случаите на тежки мобилизации на главата на панкреаса, в случаите на ексцизия на пенетрация на стомашна язва в паренхима на задстомашната жлеза. Наблюдават се и при карциномни инфилтрации на тумора през стената на стомаха в пренхима на панкреса, които налагат заедно със стомашната резекция или гастректомия да се извърши и панкреатична резекция. В описаните случаи една от основните предпоставки за постоперативен панкреатит е вариабилността на анатомията на каналчестата система на панкреаса[19].

Millbourn описва четири вариетета на каналчестата система на панкреаса и Arey добавя още един. При всички тези варианти на анатомията на каналчестата система на панкреаса се изтъква възможността при оперативна интервенция, по повод на пенетрирала в главата на панкреаса стомашна язва или инфилтрирал в панкреатичния паренхим стомашен тумор, да се нанесе увреда върху по-повърхностно разположения дуктус pancreaticus minor – Santorini. В около 40% от случаите този „малък" панкреатичен канал е основният дрениращ панкреатичната секреция. Неговото случайно травматизиране, перфориране или лигиране довежда до появата на ПОП.[19,30]

5.1.2. Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата

Панкреатичната жлеза се кръвоснабдява от няколко артерии. Тези, кръвоснабдяващи тялото и опашата на жлезата, са клонове на артерия лиеналис – *a. pancreatica dorsalis, a. pancreatica inferior, a. pancreatica magna и a. caudae pancreatis*. Артериите, кръвоснабдяващи главата на панкреаса, са колонове на артерия гастро дуоденалис – *aa. pancreaticoduodenales superior, anterior et posterior и a. pancreaticoduodenalis inferior* – клон на *a. mesenterica superior*. В много случаи нормалната анатомия на тези артерии е видоизменена поради вариетети на артериланата система. Burton, Eckman and Haxo описват няколко случаи на вариации в кръвоснабдяването на панкреаса поради видоизменения в артериите, отделящи се от трункус целиакус и артерия мезентерика супериор.

- Липса на *a. pancreaticoduodenales superior anterior* и отделяне на *a. colica media* и *a. pancreaticoduodenalis inferior* от *a. gastroduodenalis*. Липсата на познания от страна на хируга за тази анатомична вариация, може да доведе до неправилно лигиране на артерия гастро-дуденалис и исхемизиране на подлежащия колон трансверзум. Ziegler описва два такива случая открити интраоперативно.

- Липса на *a. pancreaticoduodenalis inferior* или нейни вариации, при които тя произхожда от *a. mesenterica superior* или от *a. epiploica dextra*. Ziegler описва 12 случая в проучване, включващо 24 пациенти, а по данни на Anson тези вариетети са намерени при 51 пациенти от 500 оперирани общо.

При всички случаи на вариации на артериалното кръвоснабдяване на панкреатичната жлеза и непознаване от страна на хирурга на тези промени, съществува повишен риск за исхемизиране на панкреаса при лигиране на някоя от описаните артерии при оперативна интервенция.[19]

5.1.3. Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или обструкция на сфинктера на Оди

При всички стомашни резекции тип Bilroth II и всички тотални гатректомии се налага да се резецира дуоденума и да се затвори на глухо дуоденалният чукан. Съществуват редица хирургични техники. Понякога патолигичният процес, налагащ оперативната намеса, е разположен ниско в полоро-атралната област на стомаха. Това налага дуоденумът да бъде прерязан по-ниско от обичайното. Тази ситуация крие редица рискове. От една страна – възможност за инсуфициенция на шевовете на дуоденалния чукан, поради липсата на достатъчно тъкан за доброто му затваряне, а от друга страна - създаване на условия за появата на ПОП. Най-често това се постига при притискане, стеняване или лигиране на папила дуодени при затваряне на дуоденалния чукан. Това особено често се случва при използването на техники за затваряне на дуоденалния чукан в условията на липса на достатъчно тъкани

поради развитието на патологичния процес в тази зона – пенетрираща дуоденална язва или туморен процес.[24,25,26,27,29]

При несигурно затваряне на дуоденалния чукан като предпазен механизъм се извършва холецистектомия и се поставя билиарен дренаж – трансцистичен или Т- образен /Кер – дренаж/. Целта е да се намали налягането в дуоденалния чукан чрез извеждане на жлъчката навън. Поставянето на билиарния дренаж или самото манипулиране върху жлъчния мехур и екстрахепаталните жлъчни пътища, може да доведат до избутване на конкременти или жлъчна кал – слъдж, които да запушат папила Фатери и да доведат до развитието на ПОП. Самото поставяне на билиарен дренаж в жлъчните пътища води до механично дразнене, което предизвиква рефлекторен спазъм на сфинктера на Оди и довежда до появата на предпоставки за развитие на ПОП. [20]

5.1.4. Застой и рефлукс на дуоденално съдържимо

Затворената бримка на Пфефер представлява модел на затворена сляпа бримка. Нормално панкреатичните ензими се секретират в неактивни проензимни форми, които биват активирани от ентерокиназата – процес осъществяващ се в дуоденума. При Billroth II стомашни резекции и гастректомии с “омега” тип езофаго-йейюностомия при възстановяване на чревния пасаж в някои случаи се получават условия, довеждащи до обструкция или затруднен пасаж в аферентната бримка. Получава се застой на активирани панкреасни ензими, размесени с жлъчка и хранителни частици. Застоят довежда до хипертензия в дуоденалния чукан и разтягане на стените му. При тези условия и наличие на допълнителна папила дуодени минор, която априори е с несъвършен сфинктерен апарат, се създават предпоставки за рефлукс на дуоденално съдържимо с активирани ензими обратно към панкреасния канал. Рефлуксът на активирани ензими към каналчестата система на жлезата предизвиква ПОП.[21,24,26,27,28]

5.2. Чернодробни резекции - в тази група влизат както анатомичните чернодробни резекции - хемихепатектомии, лобектомии и сегментектомии, така и атипичните чернодробни резекции и метастазектомиите

Както при операциите на жлъчните канали, така и при чернодробните резекции като причина за появата на ПОП трябва да се отбележи интрахепаталната холангиолитиаза. Наличието на конкременти и слъдж интрахепатално довежда до избутването им и десцендентната им миграия по време на оперативната интервенция. Тези конкременти и слъдж обструктират папила Фатери постоперативно, довеждайки до постоперативен панкреатит. [9]

Черният дроб е орган с двойно кръвоснабдяване и поради специфичното структурно отношение на паренхим спрямо кръвоносни съдове и жлъчни канали, при чернодробни резекции /типични или атипични/ могат да настъпят различни механични увреди, които впоследствие да са причина за постоперативно възпаление на задстомашната жлеза. Механизмът на ПОП при чернодробни резекции зависи от техниката, използвана за дисекция на чернодробния паренхим. За разединяване на последния съществуват описани различни техники – дигитоклазия, келиклазия и хепатоклазия с “Cavitron”, “CUSA” и пр. Механизмът на ПОП при чернодробни резекции не е напълно изяснен. Но според теорията на Hashimoto et all при чернодробни резекции в зависимост от техниката, използвана за разединяване на паренхима, голяма роля играе навлизането на кръв в отворените жлъчни канали по време на чернодробната резекция. Тази ятрогенно предизвикана хемобилия довежда до получаване на различни по големина кръвни коагулуми в жлъчното дърво. Те, мигрирайки към папила Фатери по посока на нормалния жлъчен отток, предизвикват обструкция на папила Фатери. Тази обструкция довежда до рефлукс на жлъчка към панкреатичния канал и ПОП.

При големи чернодробни резекции се използват различни техники за намаляване до пълно спиране на кръвотока, постъпващ в черния дроб. Тези

техники, с различни модификации, се базират основно на приома на Pringle за клампиране на хепатодуоденалния лигамент и премахване на хепатофужния кръвоток. Така се постига по-малко интраоперативно кървене и респективно по-малка кръвозагуба по време на чернодробната резекция. Много автори обаче изказват мнение, че Pringle-маньовъра и различните негови модификации, са една от основните причини за ПОП при чернодробни резекции. Е Abdalla et al, както и Kubota et al изказват теории, че хиперамилаземията след приложен Pringle е вследствие на получилата се венозна конгестия в сплахникуса, респективно в панкреаса след спиране на хепатофужното кръвоснабдяване.[31,30,32]

В своето изследване Omer Vedat Unalp et al доказват директно както плазмена промяна - повишаване на нивата на алфа-амилазата след приложен Прингъл маньовър, така и директна хистологична увреда на панкреаса, изразяваща се в оток на жлезата и появата на инфилтрати от възпалителни полиморфонуклерни клетки в нея. Тези промени са директно свързани, според авторите, с продължителността на клампажното време и с тежестта на венозната конгестия.[33]

Относно тежестта на венозната конгестия, постигната при прилагане на Прингъл, Kubota, Makuuchi et al представят рандомизирано изследване на две групи от пациенти. При първата провеждат чернодробна резекция с прилагане на Прингъл маньовър, а при втората освен Прингъл, налагат и клампа на горната мезентериална артерия. Вследствие на това венозната конгестия при втората група е по-малка поради намаленото артериално снабдяване на панкреаса с кръв. Респективно и серумните нива на амилазата при втората група са по-слабо завишени постоперативно.[32]

5.3. Панкреатични резекции, панкреато-кисто-гастростомии, панкреато-кисто-йейюностомии, пакреато-дигестивни анастомози

Постоперативният панкреатит при оперативните интервенции от тази група възниква вследствие на директната оперативна травма, нанесена върху задстомашната жлеза.[34,35] Различието идва от факта, че при останалите оперативни интервенции възпалението на панкреаса е последствие от оперативна намеса върхо близко стоящ, съседен или отдалечен от панкреаса орган. Тук отново важи класификацията на Millbourn, но с известни изключения.

5.3.1. Механична травма и увреда директно върху паренхима на панкреаса и панкреатичните канали

Директната увреда на панкреатичния паренхим довежда до некроза на клетките му. Това провокира процеси на активиране на ензимите и автолиза на панкреатичната тъкан. Некроза на панкреатичния паренхим се получава вследствие на използването на електронож и вследствие на обшиването на резекционната повърхност с цел хемостаза. Неразпознаването на вариететите в каналчестатата система на панкреаса може да доведе до лигиране на главния панкреатичен канал и да се предизвика обструктивен панкреатит.

5.3.2. Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата, които довеждат до исхемия в зоната на резекция и анастомоза

При всички оперативни намеси върху панкреаса, независимо били те резекции, пакреато-дигестивни анастомози или пакреато-кисто-ентеро, или гастростомии, може възникне исхемия на жлезата постоперативно. Тази исхемия може да е предизвикана ятрогенно, вследствие на извършената оперативна намеса. Може и да възникне вследствие на емболия или тромбоза. Независимо от причината, исхемията довежда в крайна сметка до некроза на панкреаса и развитие на панкреатит.[43]

5.3.3. Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или запушване на сфинктера на Оди

При оперативните намеси върху панкреаса този механизъм на постоперативно възпаление на жлезата е рядък. Касае се за случаи на резекции

на лявата половина на панкреаса. Най-често това се налага заради развил се индуративен панкреатит или поради наличие на псевдо или истински кисти. При случаите с индуративен панкреатит на тялото или опашката на панкреаса, може да има образувани конкременти в панкреасния канал. При извършена лява резекция тези конкременти могат да бъдат случайно избутани в проксимална /към папила Фатери/ посока. Преминавайки натам, те запушват папилата, предизвиквайки обструктивен постоперативен панкреатит. Макар и крайно рядко, подобна генеза на ПОП може да предизвикат паразитарните кисти на тялото и опашката на панкреаса, конкретно - панкреатичната ехинококоза. При идеалната ехинококоектомия, кистата се резецира заедно с паренхима в здраво. Това не винаги е възможно и в някои случаи части от герминативната мембрана на ехинококовата киста могат да бъдат изтласкани проксимално по хода на Вирсунговия канал. Така, достигайки до папила Фатери, те обструктират папилата и предизвикват ПОП.[41] Идентичен е маханизмът на ПОП при лява резекция на задстомашната жлеза поради псевдокисти комуниciращи с панкреатичния канал. Ролята на „агента", предизвикващ обструкция на папила Фатери, в случая могат да са детритни и сфацелни материи от псевдокистата.

5.3.4. Застой и рефлукс на чревно съдържимо в зоната на анастомозата.

По този механизъм ПОП възниква в голяма част от случаите с десни резекции на панкреаса – операцията на Whipple и нейните различни модификации.[39,40] В по-малка част механизмът става причина за ПОП при панкреато-кисто-гастро и йейюно-стомиите и панкреато-дигестивните анастомози.[38]Независимо от вида на оперативната техника, панкреатичните ензими, секретирани в неактивна форма от панкреатичния остатък, се изливат в тънкото черво през направената панкреато-вирсунго-йейюно анастомоза. При контакт с чревната мукоза, те се активират от ентерокиназата. Активираните ензими се отнасят с перисталтиката на йейунума дистално, но при постъпване на стаза в отводящата бримка, активираният панкреатичен секрет започва да

действа в областта на анастомозата. Активираните ензими предизвикват автодигестия на панкреатичния паренхим и панкреато-йейюноанастомозата. Липсата на анатомичен сфинктерен комплекс на панкреатичния канал след направената резекция е предпоставка за рефлукс през него на активирани ензими и за развитие на ПОП. [36,37,38] Използването на протеза или стент, вградени в панкреато-вирсунго-йейюноатомията, отдалечава панкреатичният сок от анастомозата. Чрез този способ се подпомага оттичането на панкреатичния секрет и активирането на протеолитичните ензими става далеч от анастомозата. Освен това, поради по-доброто оттичане на секрета, се намаляват условията за рефлукс за активирани ензими обратно към панкреатичния канал.[36,37]

5.4. Спленектомия и ПОП

Премахването на слезката е стандартна процедура при заболявания на последната. Понякога спленектомията се налага при някои оперативни интервенции на съседни органи. Постоперативният панкреатит при спленектомия възниква по два механизма:

5.4.1. Директна травма на панкреатичния паренхим

Най-често травматизирането на панкреатичния паренхим при спленектомия настъпва в областта на опашката на панкреаса. Според Skandalakis et al в около 50% от случаите опашката на жлезата е насочена и прилежи в хилуса на слезката. При лигиране на лиеналната артерия в хилуса на слезката, най-често част от паренхима на опашката на панкреаса бива клампирана и впоследствие попада в обхвата на наложените лигатури на артерия лиеналис.[46] Според Michels съществуват два варианта на образуване на артериалните клонове в хилуса на слезката. Първият е малък хилус с няколко по-големи клона на артерия лиеналис, навлизащи в паренхима на слезката.[44,45] При втория тип артерия лиеналис се дели на множество нагънати клонове на няколко сантиметра преди хилуса на слезката. Самият хилус е широк като в

около 50% от случаите опашката на панкреаса лежи централно сред съдовете, навлизащи в слезката.[44,45] При този вариант нараняването на опашката на задстомашната жлеза се постига в много голям процент, особено при оперативни намеси по спешност в областта на слезката.[46]

5.4.2. Исхемия на панкреасната тъкан при спленектомия

Тялото и опашката на панкреаса се кръвоснабдяват от артерии, водещи началото си от артерия лиеналис. Това са a. dorsalis pancreatis, a. magna pancreatis, a. transversalis pancreatic и a. cauda pancreatis. Изброените артерии проявяват силна вариабилност по отношение на мястото им на отделяне и големината им. Непознаването на анатомичните варианти на тези артерии може да доведе до погрешно лигиране на някоя от тези артеии и ятрогенно исхемизиране на опашката и тялото на панреаса.[46] Според Skandalakis et al съществуват над четири варианта на отделяне на артерия дорзалис панкреатис. Тя може да се отделя, освен от артерия лиеналис, от трункус целиякус в 28% от случаите, от общата хепатална артерия – в 17%; от горната мезентериална артерия - в 15% и в по-редки случаи - от допълнителна хепатална или дори от средната колична артетия, или артерия гастродуоденалис. Тази артерия е отговорна за снабяването с кръв на шийката на панкреаса и част от процесус унцинатус. Нейното лигиране или тромбоза може да доведе до некроза на части от тялото и процесус унцинатус на панкреаса. От артерия дорзалис панкреатис се отделя артерия трансверзалис панкреатис. Тя снабдява тялото и част от опашката на панкреаса. Може да анастомозира с клоновете на артерия лиеналис в хилуса на слезката. Нейното лигиране или тормбоза довежда до инфарциране и некроза на участъци от тялото и опашката на панкреаса. В някои анатомични варианти артерията може изцяло да липсва като бива заместена от няколко директни малки артериални клона от артерия лиеналис, кръвоснабдяващи тялото на панкреаса. По-проксималното лигиране на артерия лиеналис в тези случаи може да доведе исхемия и некроза на панкреаса и ПОП.[45,46]

A. magna pancreatis снабдява с кръв дисталните части на тялото и опашката на панкреаса. Ако е представена, тя е най-големият артериален клон на артрия лиеналис, отеляща се на границата на средна дистална трета. A. caudae pancreatis се отделя от дисталния сегмент на артерия лиеналис преди да се разпадне в хилуса на слезката. Тя може да е представена от една /32%/, две /46%/ или три /22%/ артерии. Те осигуряват снабдяването с кръв на опашката на панкреаса и понякога на акцесорна слезка, ако е налична.[45] Непознаването на анатомичните варианти на тези артерии, може да доведе до лигиране на някоя от тях и нанасяне на ятрогенна увреда и постоперативна исхемия на панкреаса, довеждаща до появата на ПОП.[46]

5.5. Дебелочревни и тънкочревни резекции и ПОП

В тази група операции влизат резекциите на дебелото черво – лява и дясна хемиколектомия и различните видове резекциии на тънкочревни сегменти, както и всички обходни анастомози, в които участва тънкото черво. Макар оперативните интервенции да се извършват върху органи, анатомично не пряко свързани с панкреаса и разположени относително по – отдалечено от него, появата на ПОП е честа находка в следоперативния период. Механизмът на заболяването настъпва по няколко начина.

5.5.1. Директна механична увреда върху панкреатичния паренхим

При дебелочревни резекции – лява и дясна хемиколектомия, комбинирани с парааортални и паракавни лимфни дисекции. Нивото на ретроперитонеалната параортална лимфна дисекция, започвайки от бифуркацията на аортата, може да достигне до нивото на дуоденума и панкреаса. При това възникват условия за нараняване, притискане и размачкване на панкреатичната тъкан. Дадени участъци от паренхима на панкреаса могат да бъдат сбъркани с пакети от лимфни възли и неволно да бъдат увредени. Понякога при напреднал колоректален карцином, конформации от метастатични ретроперитонеални лимфни възли инфилтрират директно панкреатичната тъкан. В такива случаи, за да се

осъществи лимфната дисекция, се налага да се направи парциална резекция на делчета от панкреатичния паренхим.[48]

Панкреасът може да бъде подложен на исхемия при дебелочревни и тънкочревни резекции и анастомози. Според Skandalakis et al в редки случаи a. dorsalis pancreatis, която снабдява с кръв голяма част от панкреатичната тъкан, може да се отделя от a. colica media. Лигирането на тази артерия при извършване на дясна или лява хемиколектомия може да доведе до исхемизиране на панкреаса.[45,48] При дебелочревни резекциии, както и при тънкочревни анастомози със стомаха и дебелото черво, появата на ПОП се предизвиква от механизъм, в който основна роля играе дуоденостазата. Според David Spector et al при гастро-ентеростоми се получават условия за задръжка в тънкочревния участък диатално от дуоденума. Това от своя страна води до дуоденостаза, повишено дуоденално налягане и резултира в рефлукс през папила Фатери на активирани панкреасни ензими и появата на ПОП. [47] Според Chun KS et al при дебелочревни резекции – особено при мобилизране на десния хемиколон - се притиска дуоденума и се травматизира главата на панкреаса. При постоперативна чревна пареза се създават условия за тънкочревна обструкция и повишаване ретроградно на налягането в дуоденума и рефлукс на ензими през папила Фатери и поява на ПОП. [48]

5.6. Операции на органи и структури, разположени анатомично отдалечени от панкреаса - предни резекции на ректум, пластики на предната коремна стена.

Интерес представляват случаите на поява на ПОП при оперативни намеси на органи, разположени анатомично много далеч. ПОП се наблюдава, макар и рядко, при предни резекции на ректума и при пластики на предната коремна стена. И при двата вида оперативни намеси механизмът на настъпване на ПОП е неспецифичен.

5.6.1. Предна резекция на ректума

При предна резекция на ректума, за да се мобилизира дебелото черво, се налага тънките черва да бъдат механично преместени, при което се оказва натик върху мезентериума им и върху дуоденума и панкреаса. Това предизвиква повишено дуоденално налягане, рефлукс през папила Фатери и поява на ПОП. [49] При по-къса лява половина на дебелото черво, за да се премахне тумора в здрави ганици, се налага да се резецира голям чревен сегмент. Оставащото дебело черво е недостатъчно, за да се направи анастомоза. Това налага да се мобилизира цялата лява половина на дебелото черво и да се либерира и флексура лиеналис. При последната манипулация се прерязват лиениколичният и френоколичният лигаменти. В някои вариететни състояния, a. caudae pancreatis може да бъде прерязана и лигирана. Това довежда до исхемия на панкреаса и ПОП. [49]

5.6.2. Пластики на предната коремна стена

За появата на постоперативен панкреатит основна роля при тези оперативни нтервенции има синдромът на повишеното интракоремно налягане. За повишено интраабдоминално налягане се говори при стойности над 12 мм Hg, измерени при лапароцентеза или индиректно чрез измерване на налягането в пикочния мехур.

- **Патофизиология на повишеното вътрекоремно налягане** – то оказва влияние директно върху самите органи. Кухите коремни органи колабират с нарастване на налягането в коремната кухина. Този механизъм предизвиква задръжка на секретите в лумена и евакуирането им към пространства с релативно по-малко налягане. При ПОП, причинен от повишено интраабдоминално налягане, секретите от колабиралия дуоденум се насочват през папила Фатери към дуктус панкреатикус, в който налягането е релативно по-ниско. Обяснението на този феномен се дължи на това, че Вирсунгувия канал се намира дълбоко сред паренхима на ретроперитонеално разположения панкреас, което го предпазва от повишаващите се нива на вътрекоремно напрежение.[50]

- **При повишаване на вътрекоремното налягане вените на порто-кавалната система колабират**.Това довежда до появата на венозна стаза в порталното кръвообращение. В панкреаса тази веностаза довежда до развитие на ПОП.

5.7. Токсичен панкреатит – медикаментозно обусловен

Прилагането на някои медикаменти е може би третата по честота причина за ПОП, но механизмът, по който лекарствата го предизвикват все още не е напълно уточнен. Медикаментите, които предизвикават панкреатит, могат да бъдат разделени на две групи:

5.7.1. Дефинитивни причинители на панкреатит

5-аминослицилат, 6-меркаптопурин, азатиоприн, цитозин арабинозид, диуретици, естрогени, фуросемид, метронидазол, тетрациклин, тиазид, бисептол, валпроева киселина

Медикаментите от тази група предизвикват ПОП по различни патогенетични механизми.

Фуросемид – според мащабното проучване на Chia-Ter Chao and Jia-Yu Chao фуросемидът е доказан като причинител на постоперативно възпаление на панкреаса. Като патогенетичен механизъм те описват директната цитотоксичност на фуросемида върху панкреатичните ацинарни клетки. Втори вариант на увреда върху панкреаса вследствие на прилагането на Фуросемид може да се причини чрез постигане на исхемия на жлезата. Исхемията е вследствие на хипоперфузия, дължаща се на спад в артериалното налягане след прилагане на Фуросемид.[51]

Естрогените и корикостероидите са друга основна група медикаменти, чието прилагане може да предизвика постоперативно възпаление на задстомашната жлеза. Патогенетичният механизъм при тези медикаменти е директно свързан с нивата на триглицеридите в плазмата. Кортикостероидите предизвикват хипертриглицеридемия чрез повишаване на секрецията на very low density

lipoproteins от черния дроб и намаляване на действието на кръвната липаза. Хипертриглицеридемията в кръвта довежда до появата на хиломикрони. Последните се появяват нормално от 1 до 3 часа след нахранване и се изчерпват от кръвното русло след около 8 часа. Хиломикроните се появяват при нива на триглицеридите над 1000mg/dl. Тези нископлътностни частици са много големи и могат да запушат терминалните капиляри в пакреаса, довеждайки до локална и фокална исхемия и ацидемия. Това локално увреждане излага хиломикроните на действието на пакреатичнта липаза. Под нейното действие хиломикроните деградират до свободни мастни киселини. Те предизвикват допълнително цитотоксично увреждане на локално ниво. Този процес предизвиква отделяне от панкреаса на възпалителни медиатори и свободни радикали и в крайна сметка довеждат до развитието на постоперативен панкреатит. [53, 54, 55,56,57.]

5.7.2. Вероятни причинители на панкреатит: ацет-аминофен, алфа-метил-допа, изониазид, ел-аспаргиназа, процаинамид, сулиндак.

5.8. Имунологичен панкреатит

Понякога панкреатитът може да бъде резултат на автоимунен процес. При някои пациенти автоимунният ПОП е асоцииран с други автоимунни заболявания като първичния склерозиращ холангит, синдрома на Сьогрен и първичната билиарна цироза. При автоимунната форма на ПОП има тежък процес на склероза, характеризиращ се с лимфоцитна и плазмоцитна инфилтрация в панкреасната тъкан. Характерно за пациентите с автоимунен постоперативен панкреатит е, че те имат повишени нива на IgG в периферното си кръвообращение като повишението е за сметка на IgG_4.[51]

6. Клинична картина на постоперативния панкреатит

Клиничната картина на развиващия се постоперативен панкреатит не е ясно представена поради маскиране на типичните симптоми от оплакванията, свързани с наскоро извършената операция.

Типичен симптом е силната кинжалоподобна болка, най – често представена в епигастриума. Тя може да обхване и долните коремни етажи или долната част на гръдния кош. Повечето пациенти описват болката като силна, прободна и остра, излъчваща се право назад към гърба. Болката най-често започва внезапо и постепено се увеличава до достигане на максимални нива. Гаденето и повръщането са постоянни, дори и при празен стомах. Поставената преди операцията назо-гастрична сонда облекчава гаденето и намалява позивите за повръщане. Болката при пациенти, страдащи от ПОП, може да бъде маскирана от приема на аналгетици в постоперативния период, както и да се маскира с болката от оперативната рана.

Пациентите, развиващи постоперативно възпаление на панкреаса, изглеждат интоксикирани, бледи, преобладава психомоторната възбуда – изразяваща се в нервност, раздразнителност и страх. Често се повишава телесната температура, което се обяснява с отделянето на проинфламаторни цитокини от увредения панкреас. Наблюдават се тахикардия, тахипнея и хиповолемия. Хиповолемията се проявява с колабиране на шиините вени, суха кожа и лигавици и намаляване на кожния тургор. Често се наблюдават плеврални изливи - едностранни или двустранни. Пациентите с тежък постоперативен панкреатит често развиват остро белодробно увреждане, което може да достигне до остър респираторен дистрес синдром. Понякога при пациенти, развили ПОП, се наблюдават качествени промени в съзнанието като резултат от хипотония, хипоксемия или отделяне в кръвната циркулация на токсини от възпаления панкреас. При постоперативен панкреатит, предизвикан от оперативи намеси върху жлъчните пътища, може да се наблюдава поява на жълтеница. Тя може да е резултат на обструкция на дисталния холедох от конкременти. Но жълтеница може да се появи и при ПОП вследствие на операции, които не засягат жлъчните пътища или задстомашната жлеза пряко.

В тези случаи жълтеницата е предизвикана от обструкция на дисталния холедох от самото възпаление на главата на панкреаса или от самото тежко възпаление, което цялостно уврежда организма. При тласък на ПОП се наблюдава спад в чревната моторика. Перисталтиката намалява – става глуха до липсваща. Коремът се подува, перкуторно се чува тимпаничен тон. Може да се появи мускулен дефанс. Тези промени могат да бъдат локализирани като находка само в епигастриума, но често са пръснати по целия корем. Палпираща се епигастрална формация, която представлява най-често възпаленият панкреас, заедно със заобикалящите го тъкани, може да бъде решаващ знак за поставянето на диагнозата ПОП.

7. Диагностициране на постоперативния панкреатит

В своята патогенеза постоперативният панкреатит довежда до повишена капилярна пропускливост, която, в комбинация с повръщане, може да доведе до значителни загуби на течности. В резултат се появява хиповолемия. Тя от своя страна довежда до увеличени плазмени стойности на хематокрита, хемоглобина, уреята и креатенина. Серумните нива на албумина са занижени, особено в случаите, когато загубите на течности при случай на ПОП са коригирани само с кристалоидни разтвори. Нивата на серумните електролити са нормални, но в комбинация с ексцесивно повръщане може да настъпи хипокалиемична алкалоза. Повишени са нивата на левкоцитите в кръвта. Нивата на кръвната захар са повишени, което се дължи както на асоцииран захарен диабет, така и на повишено отделяне на глюкагон и катехоламини и намалено отделяне на инсулин. Често при болни, развиващи постоперативен панкреатит, се наблюдава хипертриглицеридемия. Наблюдава се хипоалбуминемия и хипокалцемия, които имат лоша прогноза.

7.1.Измерване на плазмените нива на амилазата

Активността на серумната амилаза винаги се повишава при постоперативен панкреатит. Обикновенно нивата на амилазата се повишават от два до дванадесет часа след началото на симптомите, след което спадат, така че от 3 до 6 дни след тласъка нивата обикновено са нормални. Повишените нива повече от 4-5 дневен срок предполагат или прогресиращо възпаление, или развитие на усложнения като псевдокиста, абсцес или панкреатичен асцит. Нивата на амилаза в урината остават повишени по-дълго от серумните и поради тази причина измерването на активността на амилазата в урината може да бъде от диагностична помощ при пациенти, при които има персистираща амилазурия. Въпреки че амилазата може да нахлуе в циркулацията от непанкреатични източници, включващи слюнчените жлези, белия дроб, простатата и яйчниците, основно значение за повишаването на кръвните нива има панкреатичната амилаза.

Механизмите, отговорни за хипермилаземията, не са напълно изяснени. Някои автори - Guo-Jun Wang et al[123] - предполагат, че по време на панкреатит амилазата и други храносмилателни ензими могат да се секретират от базолатералните повърхности на ацинарните клетки и по този начин активираните дигестивни ензими получават достъп до лимфната и съдова система. От друга гледна точка, някои скорошни проучвания[121,122] доказват, че по време на ПОП настъпват процеси, довеждащи до разхлабване на междуклетъчните контакти и дезмозоми, което позволява на ензимите от интралуменно /дуктално/ пространство да достигнат периацинарните лимфни и интраваскуларни пространства. В някои случаи активността на серумната амилаза може да бъде нормална дори и по време на атаката. Това може да се дължи на превалираща некроза на жлезата или при случаи на наслагване на панкреатит върху адвансиране на хроничен панкреатит като в последните случаи не се развива хиперамилаземия, тъй като екзокринната функция на панкреаса е силно нарушена.

Други кръвни тестове, които не са се наложили в практиката, са паралелно изследване на нивата на циркулираща липаза, която променя стойностите си

еднакво с амилазата, но със значимо забавяне. Другите циркулиращи ензими като тирипсиноген, фосфолипаза, химотрипсиноген и др. се повишават по време на ПОП, но нямат голяма диагностична стойност, изследвани в кръвта. Според някои автори същите активирани ензими, изследвани в урината, могат да дадат насока при оценяване на тежестта на ПОП.

Interleukin 6 (IL6) е проинфламаорен цитокин и антиинфламаторен миокин. Интерлевкин 6 се секретира от Т лимфоцитите и макрофагите при инфекции, травма и тъканна увреда.[66] Той също се секретира и от напречнонабразденатa мускулатура по време на и след физическа активност. Секретираният от мускулите интерлевкин 6 има обаче различни свойства – подтиска имунната система и има антиинфламаторни свойства.[65] Sathyanarayan et all доказват в проучане върху 108 пациенти ролята на IL6 при развитието на ПОП. Освен като предиктор за развитието на възпалителен процес в панкреаса и неговата тежест, те свързат повишените стойности на IL6 в кръвта с развитието на органна увреда и настъпваща органна недостатъчност.[67] Промяната на нивата на IL6 са проследени в хода на развитие на ПОП [67,68] , при което те нарастват с развитието на инфламаторния процес и постепенно спадат при отшумяването му. Ohmoto K et all показват експериментално пряка връзка на повишението на плазмените нива на IL6 и тежестта на развиващия се панкреатит.[68]

C-reactive protein (CRP) е пентамерен протеин, намиращ се в кръвната плазма, чиито нива се повишават при възпаление. Той е острофазов белтък, секретиран от черния дроб, чиято секреция се увеличава след продукция на IL6 от макрофагите и Т лимфоцитите. Неговата биологична роля е да се свърже с лизофосфатидилхолина по мемебраните на мъртвите и загиващите клетки и по този начин да активира системата на комплемента, а впоследствие и опсонин медииранта фагоцитоза. [76]

При проспективни изледвания на групи от пациенти, развили остър и постоперативен панкреатит е доказана чувствителността на CRP като ранен

маркер за тежестта на развиващият се панкреатит, развитието на некроза в панкреаса, а също и за развитието на усложнения в следствие на панкреатита като субхепатални колекции, колекции в бурса оменталис, плеврален излив и пр. В своето изследване върху група от 78 пациенти Barauskas G et al доказват значимостта на CRP като ранен прогностичен маркер за развитие на панкреатична некроза при панкреатит, както и усложнения в следствие на панкреатита. Те маркират границата на нивата на CRP сигнификантни за настъпване на панкреатична некроза или усложнение над 110mg/l. При пациентите с установени стойности на CRP под 110mg/l не се развива панкреатична некроза и възпалението на задстомашната жлеза преминава леко.[77]

Interleukin 10(IL10) е наречен антиинфламаторен интерлевкин в човешкото тяло поради способостите му да подтиска секрецията на цитокини от макрофагите и Т и В лимфоцитите. Интерлевкин 10 се секретира основно от моноцитите, в по-малка степен от лимфоцитите, от Т хелперите и мастоцитите. Основните му функции са имуномодулация и регулиране реакциите на възпаление. Този цитокин е един от основните регулатори на реакциите на възпаление в храносмилателния тракт. [6970,71,72]

Значително намаляване на тежестта на настъпилия панкреатит е установена при опитни модели, при които Интерлевкин 10 е прилаган преди или след началото на панкреатита.[73] В своето проучване Van Laethem JL et al опитно доказват намаляването на тежестта на протичането на панкреатита и хистологично намаляване на некрозата и проинфламаторните увреди след приложение на Интерлевкин 10 при Церулеин индуциран панкреатит при опитни животни.[75]

В изследванията си редица автори показват ролята на Интерлевкин 10 като агент намаляващ силата на имунния отговор при възпалителни реакции, какъвто е и панкреатитът. По този начин протичането на панкреатита преминава в по-лека форма и без тежки усложнения. В своето изследване

Pezzilli et al доказват повишени серумни нива на Интерлевкин 10 в първите дни при пациенти с леко протичащ панкреатит и ниски нива на интерлевкина при пациентите с усложнени форми на панкреатит в проучваната група. [74]

8. Постоперативен панкреатит или Постоперативна хиперамилаземия

В научните среди няма единомислие по въпроса кое твърдение е правилно. Според голяма част от авторите следоперативното повишаване на амилазата, независимо от стойностите, до които тя достига, се счита за преходна постоперативна хиперамилаземия в случайте, в които този феномен не е придружен с развитие на усложнения от страна на пациента - Richard Morrissey et al[80]. В своето проучване авторският колектив описва изследване на серия от 110 пациенти след операция в коремната област, от които 10% са развили транзиторна хиперамилаземия без проява на клинични усложнения. Според тях това явление е транзиторно и не налага активно лечение. Според други автори, обаче всяка постоперативна хиперамилазения трябва да бъде считана и третирана като постоперативен панкреатит – защото може да се развие като такъв - Luca Frulloni et al[81].

8.1. Ембриогенетично заложени, имунологични различия на екзокринната и ендокринната част на панкреаса

В своето изследване на разпределението на имунните клетки в структурите на панкреаса Calderon et al.[82] показват структурни различия в имунните клетки населяващи двете оновни части на панкреаса - екзокринната и ендокринната. Ембриологично тези миелоидни клетки могат да произхождат от примитивната хемопоеза, извършваща се интраутеринно и жълтъчното мехурче или да са продукт на дефинитивната хемопоеза, осъществяваща се в костния мозък след раждането. Calderon et al доказват наличието на различни видове имунни клетки в двете части на панкреаса. Ендокринната част е населена предимно от популация на миелоидни клетки – моноцити и макрофаги. В екзокринната част

на панкреаса съставът на имунокомпететни клетки е по-разнообразен и включва – моноцити, макрофаги, В лимфацити, Т лимфоцити, дендритни клетки и NK клетки. Различен е и произходът на имунните клетки в различните части на панкреаса. Според Lichanska et al[83] в ендокринната част на панкреаса се поселяват имунни клетки с произход от дефинитивната хемопоеза от костния мозък. Докато в екзокринната част на панкреаса се намират клетки с произход от примитивната хемопоеза от жълтъчното мехурче.

Второ важно различие между имунните клетки са техните функционални характеристики. Макрофагите в островите на Лангерханс имат активиран профил, засилена акпресия на MHC II рецептор и добро представяне на антигените на Т клетките. Те имат заложен M_1 път на активация. Това определя при тях свойства на засилване на възпалителния отговор и процесите на алтерация при имунна реакция. Тези клетки секретират високи нива на IL -12, IL-6 /про инфламаторен/ и ниски нива на IL - 10 /антиинфламаторен/. Имунните клетки в ацините на панкреаса са различни. Те са съставени от две основни суб популации. Първата има висока експресия на MHC II рецептор, а втората ниска такава. И двете субпопулации имат ограничени възможностти на антигенно представяне и са разположени в ацините основно перидуктално. Те имат M_2 път на активация и това определя участието на тези клетки основно в процеси на възстановяване, репарация и регенерация на тъканите David M et al[84]. Смята се, че тези клетки регулират процесите на ангиогенеза и линфогенеза. M_2 имунните клетки имат засилена секреция на IL-10 и ниска на IL-12 и IL-6 Galdiero et al.[85] Всичко казано по-горе показва, че панкреасът освен жлеза с двойна функция е и имунологичен орган с голямо разнообразие на налични в него имунокомпетентни клетки. Докато ендокринната му част е повече про инфламаторно имунологично ориентирана, то екзокринната част на жлезата е населана от популации от клетки, участващи основно в процесите на репарация и регенерация Xiao et al[86].

9. Образно-диагностични изследвания

9.1.Рентгенография

Рентгенографията на гръден кош и корем не е показателна в диагностиката на панкреатита, въпреки че те могат да диагностицират редица заболявания, маскиращи картина на ПОП. При пациенти с панкреатит, ренгенографиите на гръдния кош разкриват релаксации на диафрагмата, причиняващи намалена респираторна подвижност. Плевралните изливи могат да се наблюдават предимно вляво. Рентгенографиите на корема обикновено показват раздути чревни бримки от газове поради паралитичния илеус, причинен от ПОП. Понякога могат да се наблюдават формиране на газови колекции ретроперитонеално поради възпалително-нагноителни процеси на панкреаса при усложнен ПОП. Панкреатичните калцификати са патогномонични за хроничния панкреатит и се причиняват от формирането на калцифицирани интрадуктални протеинни запушалки.

9.2.Ехография

Ултразуковото изследване може да бъде от полза за установяване на наличие на жлъчни конкременти и слъдж в жлъчния мехур. Изследването има лимитирана диагностична стойност поради наличието на обилно количество газове в тънките черва при развитие на ПОП и последваща чревна пареза.

9.3. Компютърна томография

Компютърната томография (КТ) има голямо приложение, особено при прилагане на контрастно усилване. Тя може да покаже дори и малките промени в панкреаса при лек панкреатит, независимо от напрупаните в червата газове. КТ може да покаже промени по типа на панкреатичен оток и промени в перипанкреасните мастни пластове. При по-тежките случаи на панкреатит се наблюдават вариращи нива на панкреатична некроза и наличие на перипанкреатични или интрапанкреатични течностни колекции. Както

клинични, така и експериментални проучвания, доказват тясната връзка, съществуваща между исхемизирал панкреас при КТ изследване и некрозата на панкреатичната жлеза при морфологично изследване. В по-късните епатапи на ПОП, КТ може да покаже усложения, последвали епизода на ПОП като панкреатична псевдокиста и да позволи извършването на тънкоиглена аспирационна биопсия, доказваща зони на начална панкреатична инфекция.

9.4.Магнитен резонанс

Магнитният резонанс, според редица автори, има по-висока сензитивност и специфичност относно ПОП, отколкото компютърния томограф.[58] Някои негови характеристики го правят незаменим метод в доказването на постоперативните изменения в панкреса. Сензитивността на Магнитно-резонансната томография (МРТ) може да се равнява на чувствителността на спиралния скенер.[59] Позитивите на метода са голямата разделителна способност, възможността за отличаване на възпалена от нормална тъкан и фактът, че е лъчево ненатоварващ. Сред негативите му са: бавност – изисква поне 30 минути за поява на добър образ; невъзможност да се извърши на пациент, при който са използвани механични ушиватели; затруднение за изследване на пациент, подложен на изкуствена белодробна вентилация.[60]

9.5.Ендоскопска Ретроградна Холангио-Панкреато Графия (ЕРХПГ)

Процедурата може да даде голямо количество информация за състоянието на ектрахепаталните жлъчни пътища и панкреатичния канал. Също така тя може да бъде метод на избор за лечение на постоперативен панкреатит, предизвикан от жлъчни конкременти или от неустановена по време на оперативната интервенция стеноза на папила Фатери, предизвикваща холестаза и билиарен рефлукс към панкреатичния канал. С много голяма честота обаче, самата процедура може да доведе до появата на панкреатит, като по този начин да утежни състоянието на пациента и да удължи болничния му престой. ПОП се появява след сфинктеротомия или експлорация на дуктус холедохус. При ЕРХПГ само около 2-3% от болните, които развиват остър панкреатит след

процедурата, получават тежки усложнияния. Развили се веднъж обаче, усложнеията на панкреатит след ЕРХПГ имат леталитет в около 20% от случаите.[61,62]

10. Промени в организма, настъпващи вследствие на постоперативен панкреатит

Постоперативният панкреатит не е само локално развиващо се възпалително изменение, ограничено в пределите на задстомашната жлеза. При постоперативен панкреатит се проявяват изменения в далечно разположени органи и системи.

10.1.Изменения в бъбреците и бъбречната функция

При остър панкреатит се развиват явления на тубуларна нефроза, тубуларен интерстициален нефрит и огнищен гломерулонефрит. Клинически у болните се появява олигоурия, албуминурия, хематурия, понякога се наблюдават цилиндри и незначително количество левкоцити. Всички тези понятия влизат в обобщения синдромокомплекс на токсичния нефрозонефрит.При микроскопско изследване се наблюдават дистрофични изменения в клетките, тъканен оток, огнищни струпвания на левкоцити в медуларния и коровия слой. Всички тези именения носят характера на токсични изменения и не са характерни само за постоперативния панкреатит.

При постоперативен панкреатит, в някои случаи на изключително тежко протичане на заболяването, се наблюдават огнищни некрози в двата слоя на бъбрека, силно изразена полиморфонуклеарна инфилтрация на тъканите в участъците на клетъчна дегенерация. Клинически се стига до развитие на панкреато-ренален синдром, проявяващ се с олигоурия, промени в състава на

урината, повишаване на нивата на урея в кръвта, на креатенина и нивото на калиевите йони.

10.2.Изменения в стомашно-чревния тракт

Морфологично те се проявяват с огнищни кръвоизливи, хеморагии в голямото було и мезото на дебелото и тънките черва, наличен излив в перитонеалната кухина, хиперемия. Не са редки като находка и стеатонекрозни петна, признаци на развиващ се перитонит, препълнени бримки на тънкото и дебелото черво. От функционалните нарушения при острия панкреатит се наблюдава пареза на гастро-интестиналният тракт, проявяваща се с подуване на корема, задръжка на газове и изпражнения и рязко отслабване на перисталтиката, стигащо до поява на дискинетичен синдром. За панкреатита е характерна появата на повръщане, което не носи облекчение. Понякога то се появява доста рано в разитието на заболяването като симптом и дори понякога предхожда болката. Това трябва да се разглежда не само като симптом на състоянието, но и като важен етиологически момент за развитието на панкреатичен рефлукс и постоперативен панкреатит. По време на повръщане налягането в горните отдели на ГИТ се повишава 2-3 пъти.

10.3.Именения в слезката

При постоперативен панкреатит изменията в слезката се проявяват с увеличени размери на органа. Често се наблюдват петна мастна некроза по капсулата на слезката. Понякога са налични и огнищни кръвоизливи в паренхима и дистрофични именения. В по-късни етапи на заболяването може да настъпи кръвоизлив от разрушените съдове или паренхим на слезката.

10.4.Изменения в белия дроб и плеврата

В плевралната кухина при ПОП може да възникне серозен или хеморагичен излив като реакция на състоянието. Впоследствие тези изливи могат да станат източник на гноен плеврит.

10.4.1. Патофизиология на белодробните усложнения на постоперативния панкреатит

ПОП е инфламаторен процес в панкреаса с относително засягане на близките до панкреаса органи, както и със засягане на далечни органи и системи. Белодробните усложнения на ПОП се появяват в около 75% от случаите като варират от хипоксемия до развирие на ARDS. Последните проучени модели на ПОП установяват, че това е заболяване, протичащо в три фази.

Началната се храктеризира с интрапанкреатично активиране на дигестивните ензими и ацинарна клетъчна увреда. Втората фаза се отличава с интрапанкреатична инфламаторна реакция и вариращи степени на ацинарна клетъчна увреда. Третата фаза - с по-нататъшна прогресия на ПОП и поява на екстрапанкреатични увреди – SIRS и ARDS.

Промените в белия дроб се разделят клинично в **три основни етапа**.

10.4.1.1. Хипоксемия без радиологични промени:

Тахипнея, умерена алкалоза и хипоксемия се наблюдават при пациенти, които нямат промени на рентгенова снимка на бял дроб и при тях клиничният преглед също не показва изменения.

10.4.1.2.Хипоксемия с радилогични промени:

При 33% от пациентите с ПОП има клинични или радиографски видими признаци на белодробни усложнения. Такива са: белодробни инфилтрати и ателектази в 15% ; плеврални изливи в 4-17%; белодробен оток в 8 -50%.

Появата на плеврален излив е признак на **тежък панкреатит**. По принцип плевралните изливи и панкреатичният асцит са редки находки при ПОП. Плевралните изливи при ПОП са малки и в повечето случаи са серозни или серозно-хеморагични. Появяват се при високи стойности на амилазата /над 30 пъти над нормалната серумна стойност/ и при наличие на общ белтък под 30gm/l. Повечето плеврални изливи са левостранни. Две са основните причини за плеврални изливи: 1. трансдиафрагмален лимфен блокаж или 2. панкреатико-плеврална фистула, която е вторично следствие от прекаран епизод на ПОП с разкъсване на панкреатичен канал или спукана певдокиста вследствие на ПОП. Най- често плевралният излив настъпва, когато мястото на разкъсания панкреатичен канал или на псевдокистата е назад към ретроперитонеума. Панкреатичните ензими могат да се проследят до медиастинума, където след руптура на плеврата могат да доведат до патологична комуникация между плеврата и панкреатичния канал.

10.4.1.3. Ателектаза

Ателектазата е често наблюдвано явение при ПОП. При експериментални модели с церулеин-индуциран панкреатит при животни се установява асоциирана увреда на белия дроб - ателектаза. Това настъпва вследствие на спад в продукцията и секрецията на сърфактант[31]. При индуцирани с церулеин модели на панкреатит се установява също намаляване на силата и издръжливостта на мускулните влакна на диафрагмата[32]. Така, намалявайки белодробния комплайънс и увеличавайки дихателната работа, се достига до етап на бързо изтощаване на диафрагмата.

Установено е опитно, че проинфламаторните ензими като IL-1, IL-6, TNFά са главната причина за дисфункция на скелетната мускулатура при панкреатит.

Diaz PT et al[37] доказва опитно, че TNFά в ниски концентрации /50-400ng/ml/ може да доведе до бързо изтощаване на мускулните влакна на диафрагмата. Matuszczak et al показва при опити с животни, че за получаване на физиологичен ефект върху мускулите, нивата на проинфламаторните цитокини трябва да са в доста по-високи концентрации. Според Norman et al интрапанкреатичните концентрации на проинфламаторни цитокини са в пъти повече при ПОП, отколкото концетрациите в системната циркулация. Базирайки се на тези изследвания, е възможно IL-1, IL-6, TNFά да са представени в достатъчно високи дози в панкреатичния сок при ПОП, така че да доведат до изтощаване на мускулните влакна на диафрагмата. Диафрагмалната увреда – намалената подвижност на последната - от своя страна е патофилизологична причина за появата на ателектази в базално разположените сегменти на белите дробове чрез намалената вентилация на тези зони.

10.4.1.4. Остър Респираторен Дистрес Синдром /ARDS/:

Най-тежкото белодробно усложнение е ARDS. Според литературните данни болните, които развиват ПОП в около 15%-20% от случаите развиват и ARDS. Смъртността при тях е около 56%. ARDS се проявява за периода от два до седем дни след появата на ПОП. Клиничната картина включва остра диспнея, екстремна хипоксемия, рефрактерни на терапия с високи дози кислород. Срещат се мултилобуларни белодробни инфилтрати при пациенти с нормални преди това радиограми. Белодробният паренхим се характеризира при това състояние с повишена капилярна пропускливост и интерстициален оток.

Най-често ARDS се развива при некротичната форма на панкреатит, но при пациенти с ПОП интерстициално едематозна форма ARDS се развива в 10% от случаите. ARDS е причината за 50-90% от смъртността при панкреатит.

10.4.1.4.1. Патофизиология на ARDS

Патофизиологичните механизми, довеждащи до ARDS при ПОП, са свързани с комбинираните ефекти на панкреасните ензими и проинфламаторните фактори. Основно патофизиологичните процеси при ARDS, настъпващи в белия дроб, са повишена съдова пропускливост, довеждаща до събиране на богат на протеини трансудат в алвеоларното пространство и намален комплайънс на белия дроб, които се проявяват клинично с рефрактерна хипоксемия и радиологично - с дифузни инфилтрати в белите дробове.

10.5. Изменения от страна на сърдечно-съдовата система

Нарушенията от страна на сърдечно-съдовата система (ССС) се изразяват в ритъмно-проводни нарушения, сърдечна слабост и сърдечна недостатъчност.

10.5.1. Ритъмно-проводни нарушения

Вследствие на излива на различни ензими в кръвния серум при панкреатит, разграждането на глюкозата, тъканната ацидоза и натрупването на лактат се променя биохимията на миокарда.

При ацидоза се компроментира снабдяването на миокарда с кислород, което намалява неговия контрактилитет и комплайънс. Клетъчното хранене е затруднено поради високите нива на лактат в кръвта и наличната ацидоза. Сърцето не може да премине от метаболизъм в спокойно състояние – базиращ се основно на разграждане на средноверижни мастни киселини – към метаболизъм при стрес – с основни енергитични източници глюкоза и лактат. Тази неспособност на миокарда за биохимичен суич в метаболизма не се дължи на липсата на глюкоза в кръвта, а на ацидозата. Това довежда до хипоенергитизъм в миокарда и сърдечна слабост.

Високите нива на липаза и фосфолипаза в кръвта директно атакуват клетъчните мембрани на възбудно-проводната система на сърцето и миокарда,

генерирайки появата на различни ритъмно-проводни нарушения – пристъпно предсърдно мъждене, AV-блок, фасцикуларен блок, вътрекамерен блок, камерна тахикардия и др. подобни – Marcelo G Binker et al[124].

10.5.2. Сърдечна слабост и сърдечна недостатъчност

В условията на остър следоперативен панкреатит често се развиват усложнения като сърдечна слабост и недостатъност – дължащи се на намаления контрактилитет на миокарда. Механизмът на тези патологични прояви се обяснява, както с хиповолемичния момент генериран от спланхниковата и периферна вазална пареза, така и със спадане на контрактилитета на сърдечния мускул и дилатация на камерите.[125] Контрактилитета на миокарда е нарушен едновремнно поради липсата на енергетични метаболити и ацидозата, така и заради нарушената хомеостаза на важни йони като K^+/хиперкалиемия/, Mg^+/хипомагнезиемия/, хипофасфатемия.[125]

11. Лечение на постоперативния панкреатит

Лечението на заболяването бива **консервативно и оперативно**. При диагностицирането на заболяването в ранните етапи на развитието му се предпочитат консервативните методи на лечение. Епизодът на постоперативен панкреатит преминава в две застъпващи се фази. Началната фаза включва острите възпалителни и автодигестивни процеси, които настъпват в панкреаса и в близките и отдалечени от него органи. Втората фаза основно се характеризира с развитието на локални усложнения вследствие на некрозата, инфекцията, локалната исхемия и увредата на панкреатичната тъкан. Лечението в началната фаза е насочено към потвърждаване на диагнозата и установяване на тежестта на заболяването, копиране на основните симптоми и спиране на прогресията на заболяването. В идеалния вариант диагнозата се поставя без необходимостта от повторна лапаротомия, която се оставя на втора линия, поради високия оперативен риск от ранни и късни постоперативни усложнения. Понякога обаче релапаротомията в случаи на ПОП е показана за установяване на диагнозата и

за установяване тежестта на настъпилите изменения в панкреаса. Релапаротомия е необходима и в случаите на ПОП при липса на отговор от страна на пациента на консервативната терапия.

11.1. Контрол на болката

Болката при ПОП е силна и трудна за овладяване. В много от случаите пациентът се нуждае от прием на опиоиден аналгетик. Трябва обаче да се има предвид, че Морфинът е противопоказан, поради свойството му да контрахира сфинктера на Одди, което може да влоши състоянието на билиарен панкреатит.

11.2. Интензивна инфузия и заместване с въглехидратни и електролитни разтвори

Това е най-важният елемент в началното лечение на постоперативния панкреатит. Загубите на течности при появата на ПОП могат да бъдат значителни, особено в комбинация със загуба на телесни секрети от контактните дренажи в ранния постоперативен период. Всичко това може да доведе до значима хемоконцентрация и хиповолемия. Неадекватното спрямо загубите вливане на водно-електролитни разтвори през ранните стадии на ПОП влошава общото състояние на пациента и утежнява значително протичането на заболяването, като води до тежки усложнения. Екстеремната и бърза загуба на телесни течности при ПОП се обяснява с адитивния ефект на „външните и вътрешните загуби". Външните загуби са загубите на кръв и телесни секрети през контактните дренажи. Вътрешните загуби са вследствие на натрупване и дрениране на течности в третото пространство поради възпалителните процеси, които настъпват в панкреаса и перипанкреасните тъкани. Допълнително, външните загуби могат да бъдат влошени поради загуби през назо-гастрична сонда, които да доведат и до хипокалиемия и алкалоза. Вътрешните загуби са предизвикани от секвестрация на телесни течности в зоните на възпаление. Това са зоните на възпалителни инфилтрати – перипанкреатичните мастни тъкани и ретроперитонеума, белодробния паренхим и меките тъкани навсякъде по тялото. Тези увеличени загуби са в резултат на повишената капилярна

пропускливост, която е тригерирана от проифламаторни фактори, отделени при развитието на ПОП. Като цяло загубите на телесните течности водят до хиповолемия и хипоперфузия, които от своя страна инициират появата и развитието на ПОП на клетъчно ниво и по този начин затварят „порочния кръг". Голяма роля за загубите на течности и дренирането им в третото пространство има хипоалбуминемията. Голяма част от пациентите още преди операцията, поради специфичността на заболяването си, имат нива на албумин на долна или под нивото на долната граница на нормата. Следоперативно около 85-90% от тях са хипоалбуминемични.

11.3. Роля на назогастричното сондиране

Гаденето и повръщането могат да доведат до големи загуби на телесни течности и електролити. Затова въвеждането на назо-гастрична сонда е **задължително** при състояния на ПОП. Още по-важен е фактът, че НГС, евакуирайки секретите в стомаха, дава на панкреаса период на покой, в който липсват дразнители, които да го стимулират да секретира протеолитични ензими. [64]

11.4. Профилактично прилагане на антибиотици

По отношение прилагането на антибиотик при ПОП **мнението е едно – винаги** се прилага **широкоспектърен антибиотик в комбинация с антифунгициден препарат** поради голямата вероятност за инфекция след оперативната интервенция. Опасността е както от бактериална инфекция, така и от комбимнирана бактериална и насложена гъбична.

11.5. Хранене

Хранене на пациента по време на тласък на ПОП е невъзможно, както поради естеството на извършената му интервенция, така и поради развиващия

се панкреатит. Традиционно такива пациенти се захранват **парентерално** през централния венозен катетър. Някои автори споменават за започване на ранно захранване на болния през НГС след 72 часа от началото на ПОП. Те се основат на теорията, че хранителните вещества укрепват увредената чревна стена и по този начин не позволяват бактериална транслокация от чревния лумен към протеолизираните участъци, засегнати от развиващия се постоперативен панкреатит.

11.6. Лечение с ограничен или недоказан ефект

11.6.1. Перитонеална диализа – някои ранни проучвания показват позитивната роля на перитонеалната диализа за намаляване на тежестта на ПОП, но впоследтвие се доказва, че методът няма особен ефект.

11.6.2. Потискане на секрецията на панкреаса – чрез H_2 блокери, PPI, антиациди, атропин, соматостатин, глюкагон, калцитонин и пр.

11.6.3. Прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства за намаляване на тежестта на ПОП – като индометацина и cox2 инхибиторите – показават при опити и проучваия добър терапевтичен ефект.

11.6.4. Лечение при ПОП с агенти, потискащи протеолитичната активност на ензимите – това лечение няма известни позитиви освен в случаите, когато е приложено в много ранна фаза на развиващия се ПОП или даже предварително – профилактично.

11.6.5. Други опити за лечение на ПОП са дренаж на дуктус торацикус, изкуствена хипотермия, плазмафереза. Правят се опити за потискане на синтезата на тромбоцит активиращият фактор /ТАФ/, ТНФ- алфа и ИЛ 6, чиито проинфламаторни ефекти е доказано, че силно повишават тежестта на протичането на ПОП.

12. Изводи от Литературния обзор

Постоперативният панкреатит е възпалително заболяване, настъпващо в следоперативния период, което има патофизиологични механизми, както сходни, така и различни от тези на острия и хроничен панкретит. Промените, които настъпват при него, засягат не само панкреаса, но и целия организъм. Периодът, в който се проявява заболяването е времето, когато поради редица фактори, като основното заболяване, оперативната намеса и общото изтощение на организма, пациентът е най-уязвим. В световен мащаб няма единна каласификация на ПОП. Липсват ясно отграничени критерии за оценка на степента и тежестта на ПОП. Липсва модел за стратификация на риска от настъпващите усложнения в следствие на ПОП.

В диагностичен план образните и ендоскопски изследвания имат малко или в повечето случаи никакво приложение практически за поставяне на диагнозата защото при развил се ПОП се касае за пациент в първите 24 до 48 часа след оперативната интервенция, който е кислородо-зависим, нетранспортабилен и имащ нужда от постоянен мониторен контрол на жизнените показатели. При тези обстоятелства извършването на инструментални образни изследвания в повечето случаи е неусъществимо. Кръвните излследвания са един от основните източници на информация за тежестта на състоянието на пациента и развитието на последващи усложнения. Поради лабилността in vitro на кръвните ензими - тирипсиноген, фосфолипаза, химотрипсиноген, протеази, които основно предизвикват усложненията при постоперативен панкреатит, те биват изследвани рядко. Друг факт, който ги прави неприложими е късното им позитивиране в кръвните проби – едва след развитие на постоперативен панкреатит и неговите усложнения. Следователно, те не могат да бъдат използвани като предиктори на състоянието и настъпващите усложнения.

Поради ранното си позитивиране в кръвта и относително ниската цена на изследване,панкреатичната амилаза се е утвърдила като основен предиктор в

световен мащаб за развитие на постоперативен панкреатит. Чрез изследването на нейните вариации в ранния постоперативен период може да се предскажат усложненията, настъпващи при постоперативен панкреатит, въпреки че амилазата не е пряка причина за тези усложнения.От описаните по-горе факти можем да направим извода, че при състояние на постоперативен панкреатит се касае за тежко усложнение, настъпващо рано – в първите 24до 48 часа след операцията. Промените, които настъпват в организма на болния са крайно тежки, изискващи прилагането на реанимационни интензивни грижи за болния и в това число скъпо струващи консумативи и медикаменти – антибиотици, блокери на панкреатичната секреция, изкуствена белодробна вентилация, трансфузии на кръв и други скъпоструващи биопродукти. Последствията от развил се постоперативен панкреатит в повечето случаи могат да доведат до летален изход за болния. Анализирайки това тежко постоперативно страдание за изучаване и решаване на проблемите, които възникват си поставихме следните цели и задачи:

II. Цели и задачи

1. Цели

1.1. Да се проучи опита на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска" – гр. София в лечението на постоперативния панкреатит, сравнявайки го с данните от сравнявайки го с данните от водещите световни центрове.

1.2. Да се прецизира диагностичният алгоритъм по отношение ранното разпознаване на острия следоперативен панкреатит, като се използват предоперативни и следоперативни биохимични и имунологични маркери и да се оптимизират лечебните резултати по отношение своевременно и адекватно третиране на причините, довеждащи до появата на постоперативен панкреатит с цел превенция на следоперативните усложнения и повишаване преживяемостта на пациентите.

2. Задачи

2.1. Проучане на случаите с постоперативен панкреатит за периода от 2009 г. до 2015 г. в клиниката по Обща и Чернодробно-Панкреатична Хирургия на УМБАЛ „Александровска" – гр. София.

2.2. Да се установят точни диагностични маркери показващи ясно пътя на развитие на следоперативното възпаление на задстомашната жлеза, за да се разграничи следоперативна хиперамилаземия или остър постоперативен панкреатит.

2.3. Да се намерят от изследваните кръвни и биохимични показатели предоперативно - предиктори на постоперативния панкреатит на базата на извършен ретроспективен статистически анализ на проучената група от болни.

2.4. Проучване на моделите на вариране нивата на панкреатичната амилаза в ранния постоперативен период, за да се изведе статистически алгоритъм на промяната и да се свърже с настъпващите във времето след това усложнения.

2.5. Да се създаде статистически достоверен алгоритъм за верифициране на резултатите от предоперативните биохимични маркери за настъпване и развитие на постоперативния панкреатит.

2.6. Да се установи честотата, вида и тежестта на разнообразните усложнения в следствие на постоперативния панкреатит при различните оперативни намеси.

2.7. Да се изгради статистически модел за стратификация на усложненията и тежеста при развиващ се постоперативен панкреатит на базата на модела на вариация на панкреатичната амилаза в ранния постоперативен период.

2.8. Да се намерят имунологични и биохимични маркери, указващи тежестта на развиващия се постоперативен панкреатит в първите дни след оперативната интервенция.

2.9. Да се установи връзката между имунологичните маркери за постоперативен панкреатит и тежестта на протичането на заболяването.

III. Практически наблюдения

1. Материали и методи

1.1. Изследван материал

За периода **от 2009 г. до 2014 г.** в КОЧПХ към УМБАЛ ”Александровска”, Катедра по Обща и Оперативна хирургия, МУ – гр. София са диагностицирани **415 пациенти**, които след оперативна интервенция са развили постоперативен панкреатит. Тези пациенти са разгледани по пол, възраст, лабораторни предоперативни показатели, вид и обем на оперативната интервенция, лабораторни постоперативни показатели, инструментални и образни постоперативни изследвания, вид получени постоперативни усложнения.

Проучването бе извършено в **две части** – ретроспективно проучване на случаите на ПОП за периода **от 2009 г. до 2014 г.** и проспективно проучване на случаите на ПОП за периода **2014-2015 г.**, с провеждане на имунологочни и биохимични изследвания на групата от пациенти, развили ПОП в ранния следоперативен период.

Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно по отношение на демографските данни, анамнезата, статуса, данните от лабораторните изследвания, типа на извършената оперативна интервенция и следоперативния болничен престой.

1.2. Използвани методи

- анамнеза;
- физикален преглед;

- лабораторни изследвания;
- ултразвуково изследване (УЗИ);
- компютърна томография (КТ);
- рентгенография на гръден кош .

1.2.1. Оперативни методи

Разпределение на пациентите в 7 основни групи на оперативните интервенции спрямо органа, върху който е извършена основната оперативна намеса.

1.2.2. Статистически методи

Данните бяха обработени със статистически пакет SPSS 22.0.1. Установените различия се приемат за достоверни при ниво на статистическата значимост $p< 0.05$.

- вариационен анализ на количествени променливи;
- честотен анализ на качествени променливи;
- графични изображения;

2. Собствени резултати

2.1. Честота на появата на Постоперативен панкреатит при пациентите, оперирани за разгледания период:

Графика № 1и Таблица № 1: *Разпределение на случаите на ПОП по години*:

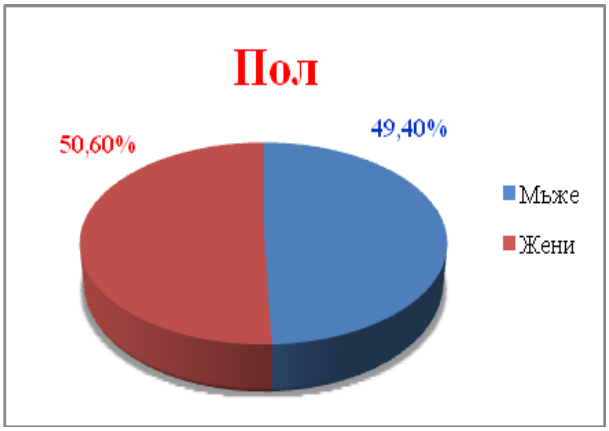
Година на лечение		
2009	94	22,65%
2010	60	14,46%
2011	44	10,60%
2012	70	16,87%
2013	76	18,31%
2014	71	17,11%
Общо	415	100,00%

От графиката и таблицата е видно, че **годишната честота** на поява на ПОП е **между 4% и 9.3%**, което съответства на докладваните литературни данни в световен мащаб.

2.2. Демографска характеристика на пациентите, развили постоперативен панкреатит

От всички проучени случаи за проучения период **49.40%** са **мъже** и **50.60%** са **жени**. Съотношението е **1:1.25** и е представено на следващите Графика № 2 и Таблица № 2.

Графика № 2 и Таблица № 2: *Разпределение на пациентите с ПОП по пол*:



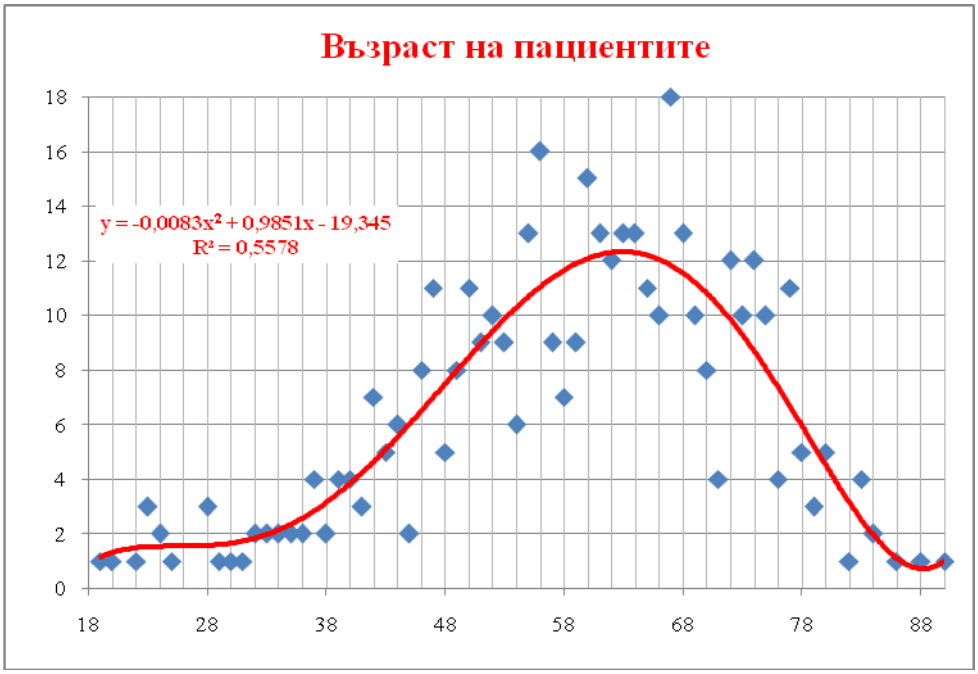
Пол			
Мъже	м	205	**49,40%**
Жени	ж	210	**50,60%**
Общо		415	100,00%

В повечето случаи разпределението на заболяваемостта е **еднакво за двата пола**, въпреки че световните данни дават лек превес на женския пол.

2.3. Възрастов диапазон и средна възраст на пациентите

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е **между 19 и 90 години**. Средната възраст е е около **56 години**, което е видно от Графика № 3.

Графика № 3: *Разпределение на пациентите с ПОП по възраст*:

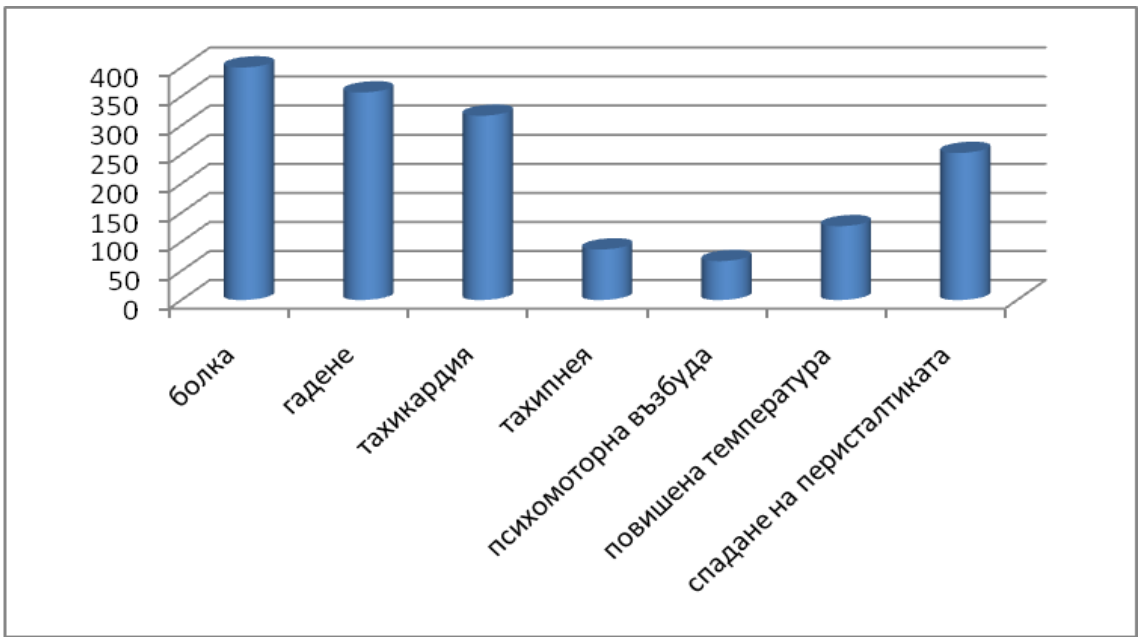


Кривата на графиката показва превес на появата на ПОП в границата на пета-шеста декада. Този факт лесно може да се обясни с по - високия брой оперирани пациенти в тази възрастова група. Но по данни от много източници възрастта на пациента също е опеределящ фактор за развитието на панкреатит. [65]

2.4. Клинична картина на постоперативния панкреатит

Клиничната картина на постоперативния панкреатит е **неспецифична** и често е маскирана от оплакванията, дължащи се на предходната оперативна интервенция. Оплакванията са неспецифични, с общ характер, без да имат патогномоничност относно развиващия се панкреатит и последващите от него усложнения. Най-честите от тях са представени на Графика № 4.

Графика № 4: *Най-често срещани симптоми на ПОП при изследваната група пациенти*:



Най-честият симптом е **болката** – в около 96.3% от случаите. Тя е водеща при всички усложнени форми на постоперативен панкреатит. **Гаденето** е също често представен симптом – в 86% от случаите. Той може да се дължи както на намаляване на перисталтиката и задръжка на секрети в стомаха, така и на

елиминационен гастрит при формите на ПОП, протичащи с бъбречна увреда. Другите чести симптоми са **тахикардия** – 70.2%, **тахипнея** – 20.96, **психомоторна възбуда** – 16.1%, повишена телесна **температура** – 30.6% и **намаляване на перисталтиката** – 60.9% като те нямат специфичност и са застъпени различно при различните усложнения и форми на ПОП.

2.5. Кръвногрупови антигени

В извършеното ретроспективно иследване беше проучено делението на пациентите, развили ПОП спрямо кръвногруповите им антигени, което е представено на Графика № 5:

Кръвна група		
0	144	34,70%
A	176	42,41%
AB	34	8,19%
B	61	14,70%
Общо	415	100,00%

От графиката се вижда, че най-голяма е групата на пациентите с „А" кръвна група – 42.41%, следвана от „0" – 34.70%, В – 14.70% и АВ – 8.19%. Разпределението на пулът от пациенти с ПОП спрямо кръгногруповия маркер е неспецифично и следва нормалното рапределение на АВО кръвногрупови антигени в популацията.

2.6. Резус фактор

Разпределението на изследвата група пациенти спрямо Резус-фактор е представено на Графика № 6 и Таблица № 6

Резус-фактор		
+	371	89,40%
-	44	10,60%
Общо	415	100,00%

Основната част от пациентите са Резус „+” – 49.40% и само 10.60% е делът на Резус „-” пациенти.

От Графика № 6 и Таблица № 6 можем да направим извода, че кръвногруповото разпределение и Резус –факторът **не са специфични фактори**, определящи появата на ПОП в популацията пациенти.

2.7. Оперативни интервенции

В изследвания материал по-голямата част от пациентите, развили ПОП, са били подложени на **повече от една** оперативна интервенция в рамките на една оперативна намеса. Спрямо броя на органите, върху които са извършвани оперативни процедури, пациентите се делят както следва от Графика № 7.

Графика №7 и Таблица №7: *Разпределение на пациентите спрямо броя извършени операции в рамките на една оперативна намеса*:

Брой операции на пациент		
1	194	46,75%
2	130	31,33%
3	68	16,39%
4	18	4,34%
5	5	1,20%
Общо	415	100,00%

От горепоказаните графика и таблица е видно, че най-голям е броят на пациентите развили ПОП с една оперативна интервенция в рамките на една оперативна намеса. Следователно **броят на оперативните интервенции не е определящ фактор** за развитие на ПОП.

В проучената група пациенти попаднаха случаи с **оперативни намеси върху различни органи** в коремната кухина. За удобство, те бяха разпределени в **седем основни групи**. Те са: оперативни намеси върху:

1) жлъчен мехур и жлъчни пътища;
2) стомах;
3) панкреас;
4) черен дроб;
5) тънки и дебели черва;
6) слезка;
7) далечни операции.

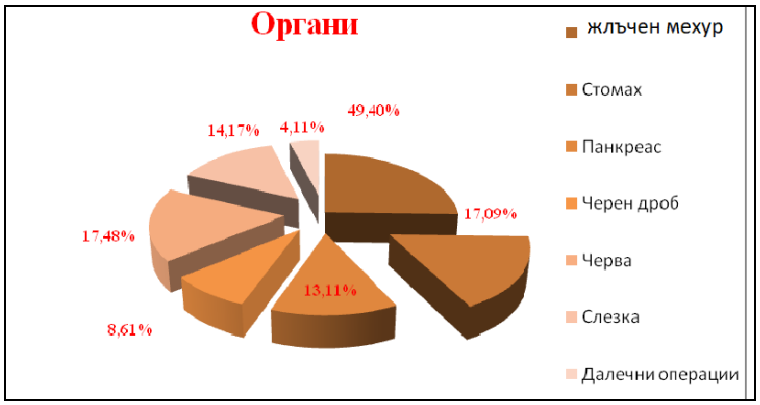
В група № 7 са включени всички операции върху органи, разположени анатомично далеч от панкреаса или анатомично без пряка връзка с него.

Разпределението на пациентите с ПОП спрямо органа, върху който е извършена оперативната намеса, е представено графично на Графика № 8 и таблично на Таблица № 8.

Таблица № 8: *Разпределение на оперативните намеси по органи:*

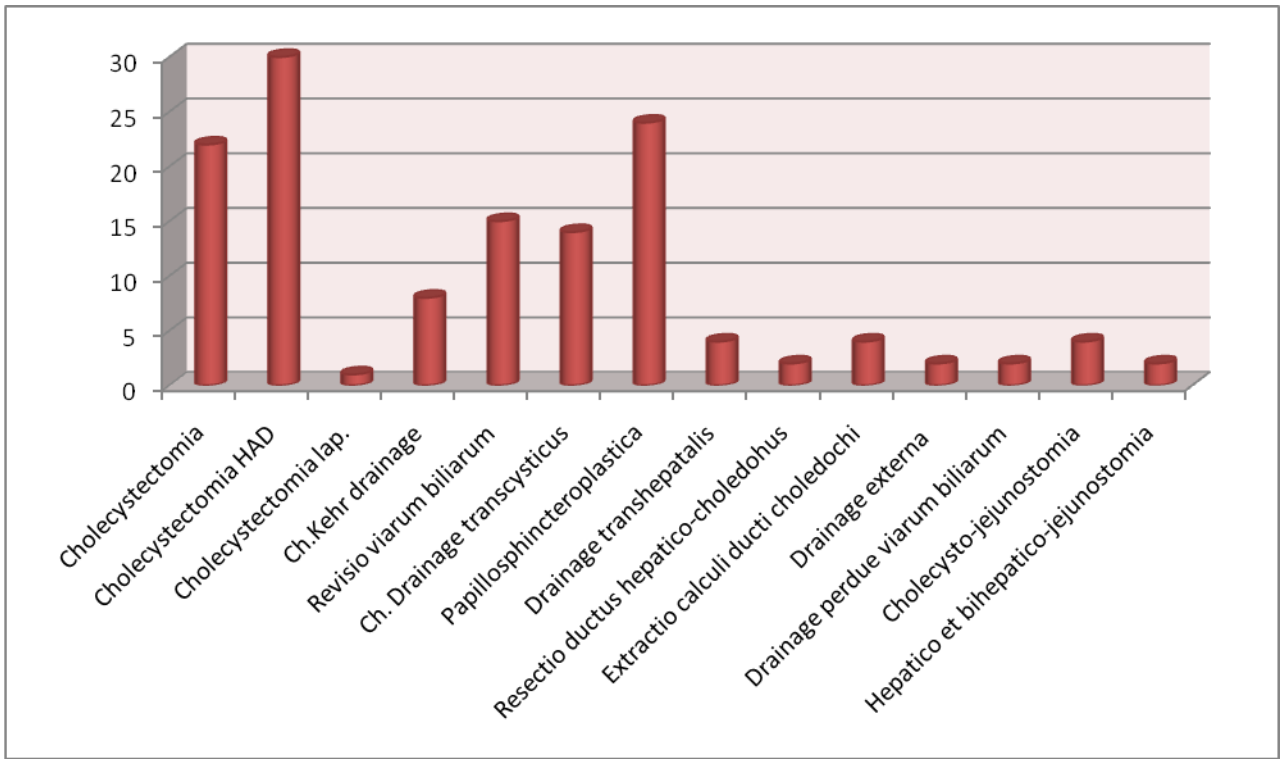
Органи		
Жлъчен мехур	192	25,43%
Стомах	129	17,09%
Панкреас	99	13,11%
Черен дроб	65	8,61%
Черва	132	17,48%
Слезка	107	14,17%
Далечни операции	31	4,11%
Общо	755	100,00%

Графика № 8: *Разпределение на оперативните намеси по органи:*



2.7.1. Първа група: пациенти с оперативни интервенции върху жлъчен мехур и жлъчните пътища

Общо това са **134 пациент**и. Те бяха разпределени спрямо вида на оперативната интервенция, както следва:



Графика №9 Оперативни интервенции върху жлъчен мехур и жлъчните пътища

Операци по органи	Брой	Проценти
Cholecystectomia	22	16,42%
Cholecystectomia HAD	30	22,39%
Cholecystectomia lap.	1	0,75%
Ch.Kehr drainage	8	5,97%
Revisio viarum biliarum	15	11,19%
Ch. Drainage transcysticus	14	10,45%
Papillosphincteroplastica	24	17,91%
Drainage transhepatalis	4	2,99%
Resectio ductus hepatico-choledohus	2	1,49%
Extractio calculi ducti choledochi	4	2,99%
Drainage externa	2	1,49%
Drainage perdue viarum biliarum	2	1,49%
Cholecysto-jejunostomia	4	2,99%
Hepatico et bihepatico-jejunostomia	2	1,49%
Общо	134	

Таблица №9 Оперативни интервенции върху жлъчен мехур и жлъчните пътища

Както се вижда от представената Графика №9 и Таблица №9, от 134 случая на ПОП при операции на жлъчен мехур и жлъчни пътища най-висока честота на поява на панкреатит имат следните оперативни интервенции:

- Холецистектомиите са 22 случая – 16.42%;
- Холедохо-дуоденостомийте са 30 – 22.39%;
- Папилосфинктеропластиките са 24 – 17.91%.

Останалите оперативни интервенции се разпределят в групи със значително по-ниска честота на поява на ПОП. Холецистектомиите с трансцистичен дренаж са 14 случая или 10.45%. Холецистектомиите с Кер дренаж са 8 случая или 5.97%. Прави впечатление знаително по-малкият процент на панкреатит при поставянето на Кер дренаж, което нашето проучане обяснява с по-доброто дрениране на жлъчното дърво и намаляването на наляганеto в жлъчните канали. Също видимо от представените резултати е, че сложни и тежки оперативни нтервенции като резекции на хепатико-холедоха, бихепатико-йейюностомии са обвързани с появата на ПОП само в около 1.49%, т.е в изключително ниска честота. Последно представените факти се обясняват с използването на техниката на протектираната с протеза билео-дигестивна

анастомоза, което е основно застъпен прием в оперативните техники на клиниката.

При проучване на честотата на възникване на ПОП при холецистектомии Z'graggen K et al докладват появата на панкреатит при около 12.5% . [112] Gloor et al. докладат 132 случая - 47% -на поява на ПОП след холецистектомия от група от 278 пациенти, като изтъкват за основна причина наличието на слъдж, микролитиаза и стеноза на папилата при извършена ЕРЦП постоперативно. Същото мнение изказват Tejedor et al. като изтъкват освен описаните причини за появата на ПОП също и:

1/ инструменталните ятрогенни увреди на жлъчното дърво при неговите експлорации;[114]

2/ Липсата на адекватно дрениране на жлъчните пътища спрямо случая;[114]

3/ липсата на подсигуряване на жлъчния дренаж към храносмилателния тракт при билеодигестивни анастомози.[114]

В проувaнето си те демонстрират ниска честота на ПОП при тежки и големи по обем оперативни намеси върху пакреаса и билиарните канали, комбинирани с адекватно дрениране на жлъчното дърво.

Joseph et al докладват клинично проучване с обхват десет години и 547 пациенти, претърпели оперативни намеси на жлъчното дърво. Joseph et al докладват честота на поява на ПОП в 9.5% след оперативни намеси върху жлъчното дърво. Като основни причини за появата на панкреатита те подкрепят всичко казано по-горе и изтъкват позитивния ефект на интраоперативната холангиография за преценка на състоянието на жлъчното дърво. [115]

В КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София е изграден **алгоритъм** от мероприятия, задължителни при всяка оперативна интервеция върху жлъчния мехур и жлъчните пътища:

1/ Експлорация на дуктус холедохус и проходимостта на папила дуодени с прекаран трансцистично нелатонов катетър при съмнение за слъдж, микролитиаза, холедохолитиаза и болестта на Дел-Вале-Донован;

2/ Експлорация на папила дуодени трансхоледохално единствено с нелатонови катетри и по изключение в най-крайни случаи с топчеста сонда, но никога с билиарни дилататори;

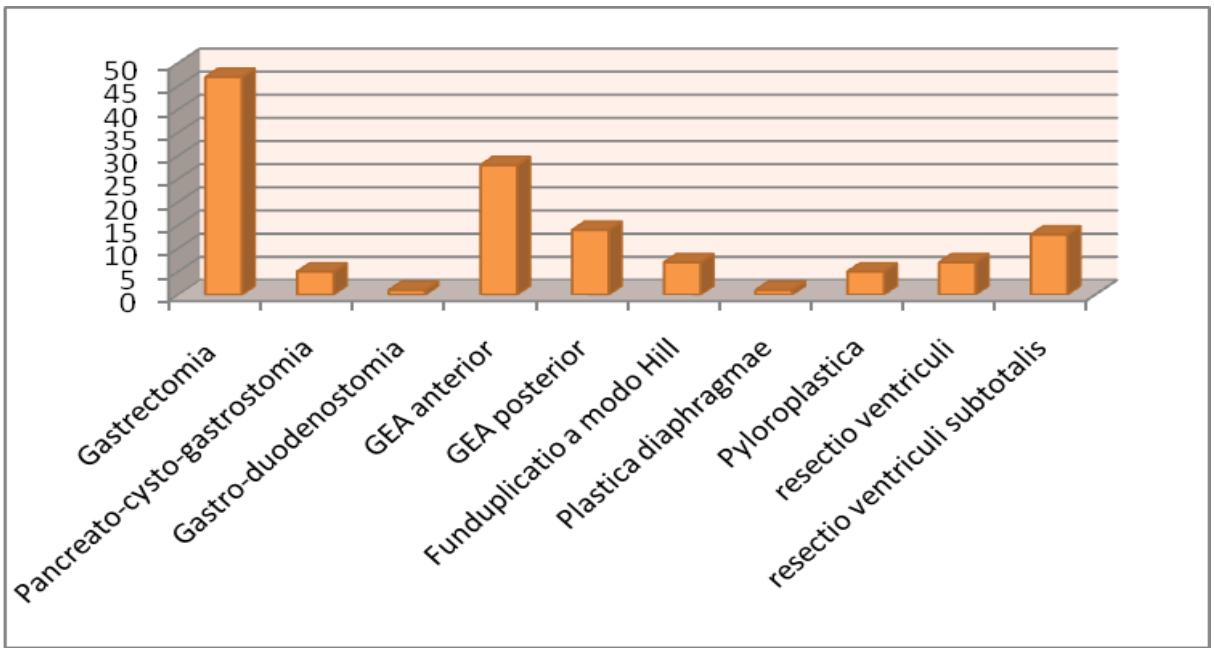
3/ Задължително дрениране на жлъчните пътища след оперативни намеси в областта на жлъчния мехур и екстра хепаталните жлъчни пътища (ЕХЖП) при данни за повишено налягане и холестаза в билиарната система;

4/ Използване на техниката на “per due” дренаж при извършване на билиодигестивни анастомози за подсигуряване дренажа на жлъчката и протекция от цикатрициална стеноза на направената анастомоза.

1.1.1. Втора група: Оперативни интервенции върху стомаха.

Видове оперативни намеси	Брой	Процент
Gastrectomia	47	36,72%
Pancreato-cysto-gastrostomia	5	3,91%
Gastro-duodenostomia	1	0,78%
GEA anterior	28	21,88%
GEA posterior	14	10,94%
Funduplicatio a modo Hill	7	5,47%
Plastica diaphragmae	1	0,78%
Pyloroplastica	5	3,91%
resectio ventriculi	7	5,47%
resectio ventriculi subtotalis	13	10,16%
Общо	128	

Таблица №10 Оперативни интервенции върху стомаха.



Графика №10 Оперативни интервенции върху стомаха.

От Графика №10 и Таблица №10 се видими следните резултати. В най-голям процент на поява на ПОП са случаите на тотална Гастректомия, придружена с D_2 лимфна дисекция – 47 случая или 36.72% от репрезентативната извадка. Съотнесено спрямо всички гастректомии за периода, процентът на ПОП след Гастректомия спада на 0.6%. След това по честота на развитие на ПОП се нареждат Предната Гастро-ентеростомия – 28 случая – 21.88%; Задната Гастро-ентеростомия – 14 случая – 10.94%; Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 10.16% от репрезентативната извадка. Съотнесени спрямо общата бройка на направените операции за периода, процентите се променят, както следва: Предната Гастро-ентеростомия –0.3%; Задната Гастро-ентеростомия – 0.1%; Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 0.1% . Данните съответстват с тези, представени в проучванията на редица автори. При изследвания брой случаи на ПОП в Клиниката се установи дефинитивна разлика в получените статистически резултати при извеждане на резултатите за броя пациенти в групата спрямо общия брой операции от съответния тип, сравнено с данните в литературата. В своето проучване I-Ming Kuo et al[87] описват случаи на остър панкреатит след Гастректомия. Като причини за появата на високия процент - около 33.2% на

остър постоперативен панкреатит I-Ming Kuo et al[87] изтъкват следните причини:

1/ директна травма върху паренхима на панкреаса и нарушаване на микроциркулацията му;

2/ ятрогенна оклузия на папилата дуодени при ниско и несигурно затваряне на дуоденалния чукан;

3/постоперативен спазъм на папилата;

4/ повишено дуоденално налягане.

При извършването на тотална Гастректомия в Клиниката по Обща и Чернодробно-поанкреатична хирургия на УМБАЛ „Александровска" – гр. София се използват следните **задължителни технически приоми**, които са станали стандарт при Гастректомия. Те са:

1/ Оментектомия с разединяване на lig. gastrocolicum–осигурява широк както визуален, така и пространствен достъп до панкреаса и намалява рискът от директно травмиране на панкреатичния паренхим дори и при разширена лимфна дисекция в областта на жлезата.[88, 89] В своето проучване Bo T et al[89] описват като недостатък недобрия достъп до пакреаса и тълкуването му като причина за оперативна травма и появата на ПОП.

2/ Във всички случаи с несигурно затваряне на дуоденума и риск от ятрогенна оклузия на папилата се извършва холецистектомия. Следва катетаризация на жлъчния проток през дуктус цистикус и директна визуализация на папила дуодени чрез прекарания през нея катетър в дуоденума.[90,91] Lubianskiĭ et al описват спазъма, обструкцията и маханичната деформация на папила дуодени като основна причина за появата на ПОП при 40.8% от пациентите след Гастректомия.

3/ Фиксиране на катетър в дуктус холедосхус, прекаран трансцистично. По този начин се подсигурява намалено налягане на жлъчката в дуктус холедосхус.

При евентуален спазъм на папила дуодени жлъчката се извежда извън тялото през поставения трансцистичен катетър като не се допуска рефлуксът и към дуктус Вирсунгианус.[92] K. Vasiliadis et al описват случаи с късна инсуфициенция на дуоденалния чукан. Един от методите, който използват, е дренирането на жлъчката с билиарен катетър за намаляване на интрадуоденалното налягане.

4/ Използва се омега тип реконструкция на гастроинтестиналния пасаж с ръчно или стаплер направена двуетажна ентеро –ентеро-стомия по метода на Браун. Заедно с това назогастричната сонда се прекарва последователно през езофаго-йейюностомията и през еферентната бримка се фиксира дълбоко на около 20 см. под Брауновата анастомоза в тънкото черво. Чрез използвания прием се постигат две основни цели - 1). Пасажът на секретираните през ранния постоперативен период секрети от ГИТ се канализира през отворената еферентна бримка поради стоящата в нея тръба на НГС; 2). Прекараната дълбоко в тънкото черво НГС позволява ранното захранване на пациента – още на 2 - 3 постоперативен ден, бързото възстановяване на перисталтиката и нормалния чревен пасаж. Преимущество на дълбоко поставената НГС е и отпадането на оперативно извеждане на хранителна йейюностома. Което само по себе си елеминира риска от постоператни течове и инсуфициенция на мястото на извеждането на стомата.[93] Kim HJ et al описват случаи на синдром на аферентната бримка след Гастректомия. Като основна техника за лечение на такива случаи те предлагат поставянето на НГС дълбоко през езофаго-йейюностомията и подлежащата браунова анастомоза.

Стомашни резекции и Гастро-ентеро стомии - Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 10.16% възникване на ПОП от репрезентативната извадка. Съотнесени спрямо общата бройка на направените операции за периода процентите се променят както следва: Предната Гастро-ентеростомия –0.3%; Задната Гастро-ентеростомия – 0.1%; Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 0.1% . При ретроспективно проучване, обхванало 123 пациенти за период от девет години, Marcin et al[94] описват появата на ПОП при 3.25% от

случаите. При описаната оперативна техника Marcin et al[94] използват за възстановяване на интестиналния пасаж с гастро – йейюностомия по типа на Крьонлайн-Балфур и под нея на ентеро-ентеростомия по Браун. Авторите отдават високата честота на заболяването в тяхното проучване на периоперативна директна травма на панкреатичната жлеза. Извършването на стомашна резекция в КОЧПХ на УМБАЛ „Алкександровка" – гр. София следва следните **алгоритми**. Те са:

1/ Възстановяване на чревния пасаж при стомашна резекция с омега тип гастро-ентеростомия по типа на Хофмайстер – Финстерер;

2/Поставяне на НГС в кухината на стомашния остатък, гарантирайки по този начин евакуирането на стомашните секрети и осигуряване на достатъчен период на покой на лигавицата на анастомозата, за да зарасне.

3/Бавно и постепенно захранване – предпазващо от развитие на дъмпинг синдром.

4/ Задължителна оментектомия в случай на антеколично или ретроколично преведена тънкочревна бримка за извършване на гастро-ентеростомията – предпазваща от последващо развитие на адхезии, бридове и епиплоити.

5/ В случаите с ретроколично подведена тънкочревна бримка – задължително извеждане на гастро ентеростомията извън бурса оменталис.

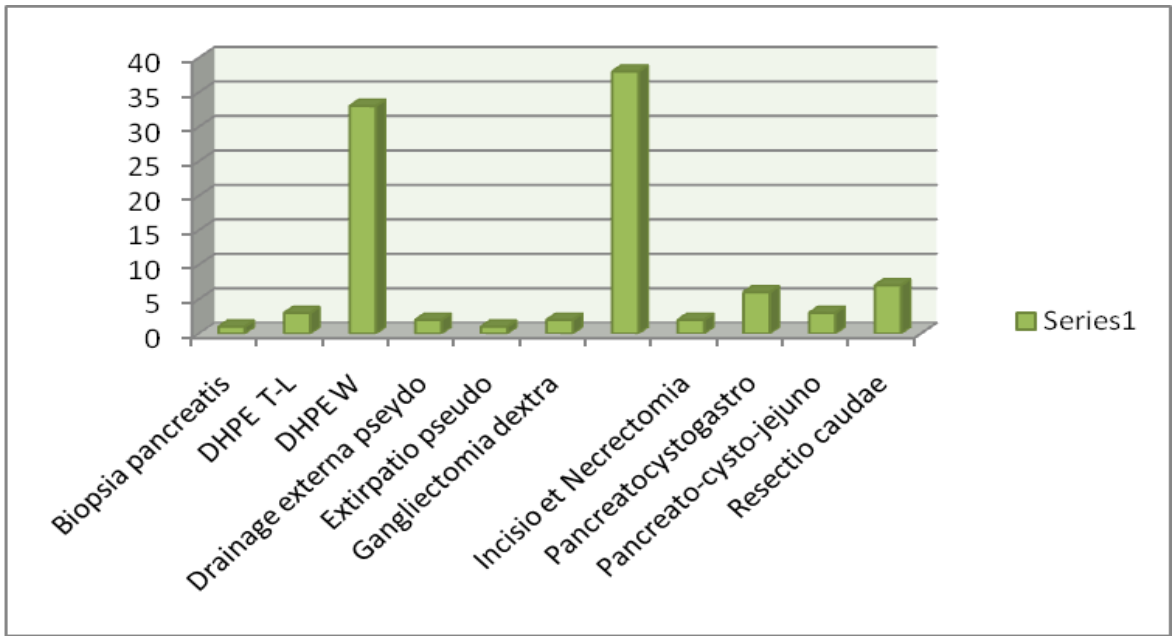
6/ При трудно и съмнително по повод компететността на сутурата - затваряне на дуоденалния чукан – се извършва холецистектомия и фиксиране на катетър в дуктус холедосхус, прекаран трансцистично. По този начин се подсигурява намалено налягане на жлъчката в дуктус холедохус. При евентуален спазъм на папила дуодени жлъчката се извежда извън тялото през поставения трансцистичен катетър като не се допуска рефлуксът към дуктус Вирсунгианус.[92] Визуализира се папила дуодени, за да не бъде прошита при затварянето на дуоденума. Също чрез извеждане на част от жлъчката извън

дуоденума се подсигурява намалено налягане в него – предпазащо от инсуфициенция дуоденалния чукан.

1.1.2. Трета група: Оперативни итервенции върху панкреаса

	Видове оперативни намеси	Брой	Процент
1	Biopsia pancreatis	1	1,02%
2	DHPE Traverso-Longmire	3	3,06%
3	DHPE Whipple	33	33,67%
4	Drainage externa pseydo	2	2,04%
5	Extirpatio pseudo	1	1,02%
6	Gangliectomia dextra	2	2,04%
7	Hemiresectio pancreatis sinistra	38	38,78%
8	Incisio et Necrectomia	2	2,04%
9	Pancreatocystogastro	6	6,12%
10	Pancreato-cysto-jejuno	3	3,06%
11	Resectio caudae	7	7,14%
	Общо	98	

Таблица №11 Оперативни итервенции върху панкреаса



Графика №11 Оперативни итервенции върху панкреаса

От представената Графика №11 и Таблица №11 са видни следните резултати. Най – често ПОП при оперативни интервенции върху панкреаса

настъпва при **левите резекции** - Hemiresectio pancreatis sinistra – 38 случая или 38.78% и Resectio caudae pancreatis –7.14% или 7случая.

При **десните резекции** разпределелението е като следва: DHPE a modo Whipple – 33 случая и DHPE Traverso-Longmire – 3 случая или съответно 33.67% и 3.06%. Получените резултати са в рамките на събраните случаи от проучената група пациенти. Спрямо общия брой операции от съответните видове за проучения период процентите се променят, както следва - Hemiresectio pancreatis sinistra и Resectio caudae pancreatis 4.5% и DHPE a modo Whipple et DHPE T-L – 3.6%. В своето проучване на Kriger et al.[95] изследват появата на ПОП при проксимални и дистални резекции на панкреаса. От общо 302 пациенти 107 били с проксимални панкреатични резекции, а останалите с левостранни резекции. Kriger et al. цитират появата на ПОП при десните панкреатични резекции в размер на около 8-10%. При левите процентът при различните автори варира от 1.9 до50%.

Като основни причини за високия процент на усложнението авторите изтъкват:

1/ Директна травма върху паренхима на панкреаса и нарушаване на целостта на съдовете, кръвоснабдяващи панкреатичния остатък;

2/ Не добро хранене на панкреато-йейноанастомозата или разяждане на анастомозата от панкреатичните ензими;

3/Формиране на панкреатична фистула в областта на панкреатичната анастомоза;

4/ Развитие на панкреатити на панкреатичния остатък;

5/ Изтичане на панкреатичен сок от панкреатичната резекционна повърхност.

Сравнително ниските резултати на ПОП в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска" – гр. София се обясняват с приетия протокол от **оперативни техники** при оперативни интервенции на панкреаса:

1/ Широко отваряне на бурса оменталис – опосредено чрез оментектомия с премахване на lig. gastrocolicum– даващ визуален контрол над целия панкреас и съдовите структури, прилежащи към него;

2/ Прерязване на панкреатичния паренхим максимално атравматично със скалпел или с линеен маханичен ушивател;

3/ Обшиване на резекционната панкреатична повърхност с атравматични п-образни шевове, протектираща я от кървене и изтичане на панкреатичен сок;
96

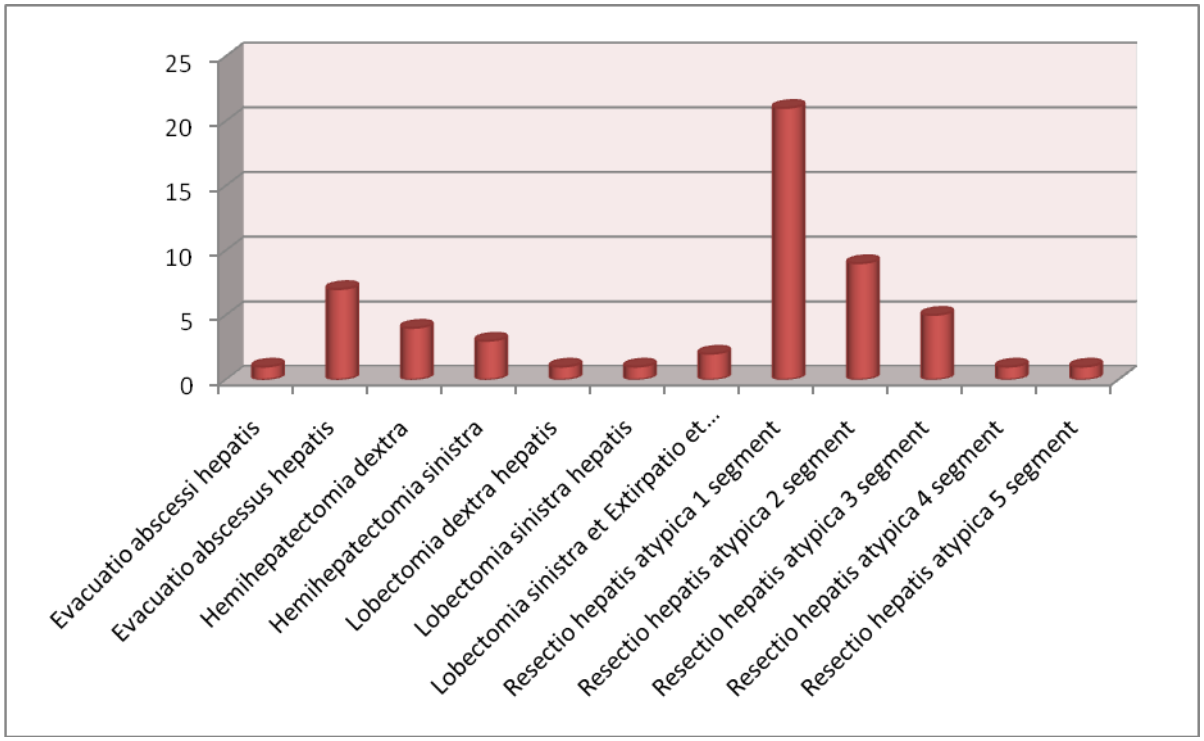
4/ Извършване на възстановителния етап при десностранните резекции на панкреаса като панкреатичната и хранителната анастомози се извършват на различни тънкочревни бримки и задължителна дистална браунова анастомоза между описаните бримки;

5/ Протезно протектирана анастомоза: поставяне на катетър в дуктус Вирсунгианус фиксиран с резорбируем конец – drainage “perdue” и извършване на анастомозата по типа на панкреато-Вирсунго-йейюностомия. По този начин катетърът, поставен в лумена на дуктус вирсунгианус отвежда секрета на панкреаса далеч от мястото на анастомозата, протектирайки зарастващата мукоза в първите следоперативни дни. Поставеният катетър тип „ perdue” предпазва от развитие на стенотични процеси в областта на анастомозата в първите седмици и месеци след оперативната интервенция.

1.1.3. Четвърта група: Оперативни интервенции върху черния дроб

	Видове оперативни намеси	Брой	Процент
1	Cystoresectio hepatis	5	7,81%
2	Echinococcectomia hepatis	3	4,69%
3	Evacuatio abscessi hepatis	1	1,56%
4	Evacuatio abscessus hepatis	7	10,94%
5	Hemihepatectomia dextra	4	6,25%
6	Hemihepatectomia sinistra	3	4,69%
7	Lobectomia dextra hepatis	1	1,56%
8	Lobectomia sinistra hepatis	1	1,56%
9	Lobectomia sinistra et Extirpatio et Resectio	2	3,13%
10	Resectio hepatis atypica 1 segment	21	32,81%
11	Resectio hepatis atypica 2 segment	9	14,06%
12	Resectio hepatis atypica 3 segment	5	7,81%
13	Resectio hepatis atypica 4 segment	1	1,56%
14	Resectio hepatis atypica 5 segment	1	1,56%
	Общо	64	

Таблица №12 Оперативни интервенции върху черния дроб



Графика №12 Оперативни интервенции върху черния дроб

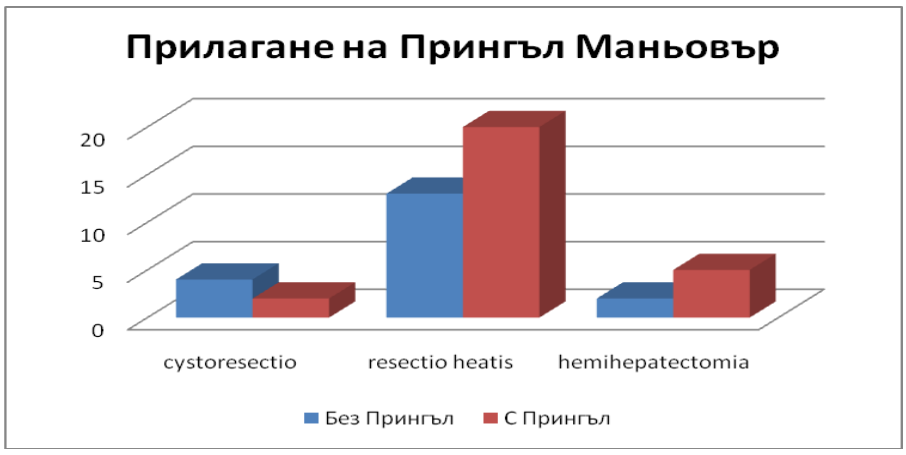
От представената Таблица №12 и Графика №12 се вижда, че в представения материал в най-голям процент са постоперативните панкреатити при моносегментните атипични чернодробни резекции - 21, следвани от дву сегментните резекции - 9 и трисегментните резекции - 5, съответно в проценти това са 32.81% за мосегментните атипични резекции и респективно 14.06% и 7.81% за дву- и трисегментните резекции. След тях по честота на възникване на ПОП се нареждат: Evacuatio abscesus hepatis - 7 случая и респективно 10.94% и Cystoresectio hepatis - 5 случая и 7.81%. Данните от извадката на проучването, съпоставени спрямо всичките извършени оперативни интервенции за периода, представят появата на ПОП след операции на черния дроб в значително ниски проценти. Съответно: 1.3% за чернодробните резекции и 0.402% за евакуациите на чернодробни абсцеси и 0.07% за Кисторезекциите на черния дроб.

Описаните данни съответстват с данните в световната литература Sathasivam et al.[97,98,100,101]

Причините за настъпване на възпалението на задстомашната жлеза не са пряко свързани с увреда на панкреаса в следствие на чернодробната резекция, въпреки относителната анатомична близост на двата органа и тяхната свързаност посредством билиарната система. В своето проучване Naoki et al[98] представят проучване на оперирани болни с чернодробни резекции с извършен преди началото на резекцията маньовър на Прингъл и сраваняват резултатите спрямо група от болни с направени Хемихепатектомии с предварително постигната васкуларна оклузия на единия хемидроб[98]. Получените резултати показват пряка връзка на времето на притискане и респективно васкуларна конгестия в порталната система спрямо развилия се след това ПОП . [99,100, 101.] Това означава, че колкото респективно е по-голямо времето на приложения Прингъл маньовър, толкова са по-изразени постоперативните промени в панкреаса. [100, 101] Освен това Naoki et al[98,] както и Miyagawa et al[100], наблюдават и описват връзка между тежестта на ПОП и броя на сериите на перфузия – изхемия -реперфузия при отпускане и последователно натягане на примката на Прингъл.

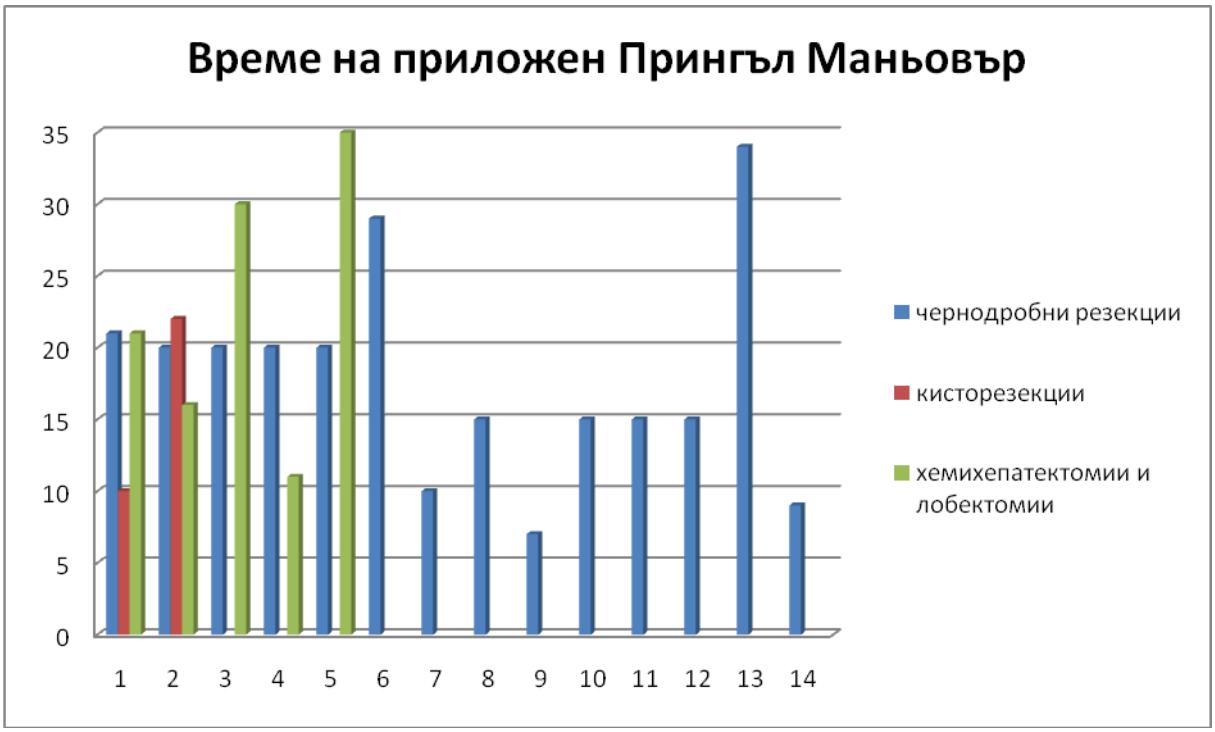
Tocchi et al. описват механизъм на ПОП след чернодробна резекция и изтъкват като причина настъпилото проникване на кръв и кръвни коагулуми в хепатобилиарната система.

Резултатите при резекция на черния дроб в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София по повод на метастатични или първични злокачествени причини, чернодробна цироза или паразитарни кисти и абсцеси съвпадат с данните на авторите в световната литература. На Графика № са представени различните видове операции, разпределени спрямо прилагане на Прингъл Маньовър.



Графика №13Прилагане на Прингъл маньовър при различните операивни намеси върху черния дроб

От Графика №13 се вижда, че прилагането на тази техника е предпочитано при



различните по вид чернодробни резекции и хемихепатектоми и лобектомии.

Графика № 14 Време на приложен Прингъл Маньовър

От представената Графика № 14 става ясно, че времето за прилагане на Маньовъра рядко превишва 20 минути. В клиниката са изведени **няколко приома**, които се спазват при всяка чернодробна резекция:

1/ Преценка на необходимостта от прилагане на Прингъл прием след експлорацията;

2/ Прилагане на Прингъл за не повече от 20 минути, ако е възможно;

3/ Едноетапно прилагане на приома на Прингъл – една изхемия и последваща реперфузия. По този начин еднократно се предизвиква конгестия в портаната система и венозна конгестия в областта на панкреаса. [98,100;]

4/ Отпускане на приложената примка след обшиване на срезните повърхности на чернодробния паренхим – не позволява навлизане на кръв в жлъчното дърво и хемобилия;

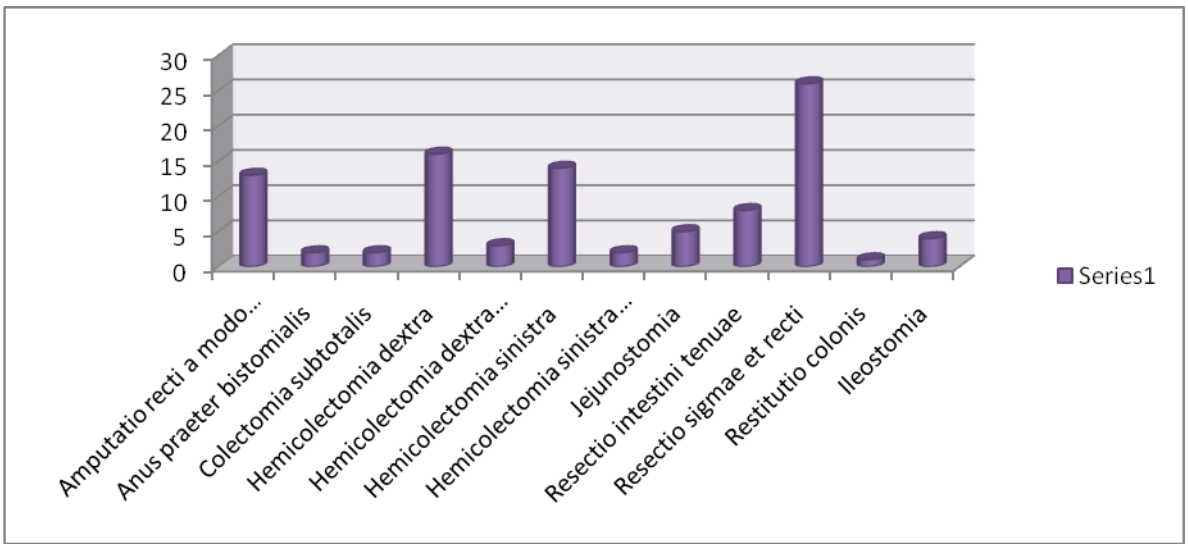
5/ При големи, обемни намеси и тежки чернодробни резекции винаги дрениране на жлъчното дърво с поставяне на билиарен дренаж – трансцистичен или Кер дренаж.[101]

1.1.4. Пета група: Оперативни процедури при тънкочревни дебелочревни резекции

В тази група са обединени оперативните намеси върху тънкото и дебело черво, както и ректума. Тук попадат в по-голямата си част оперативни интервенции върху органи, отдалечени анатомично от задстомашната жлеза.

Amputatio recti a modo Miles	13	9,15%
Anus praeter bistomialis	2	1,41%
Colectomia subtotalis	2	1,41%
Hemicolectomia dextra	16	11,27%
Hemicolectomia dextra enlarge	3	2,11%
Hemicolectomia sinistra	14	9,86%
Hemicolectomia sinistra enlarge	2	1,41%
Jejunostomia	5	3,52%
Resectio intestini tenuae	8	5,63%
Resectio sigmae et recti	26	18,31%
Restitutio colonis	1	0,70%
Ileostomia	4	2,82%
Общо	142	

Таблица № 13 Оперативни процедури при тънкочревни дебелочревни резекции



Графика № 15 Оперативни процедури при тънкочревни дебелочревни резекции

От представените Таблица № 13 и Графика № 15 данните показват появата на ПОП при оперативните интервенции върху дебелото черво. Най-честите случаи са на предни резекции на ректума и комбинираните резекции на ректума и колон сигмоидеум – 26 случая или 18.31%, следвани от дясната хемиколектомия - 16, лявата хемиколектомия - 14 и ампутацията на ректума по Маилс – 13случая, съответно – 11.27%, 9.86% и 9.15%. Честотата на възникване на ПОП при тънкочревните резекции е двойно по-малка – Resectio intestini tenuae – 8 случая или 5.63%. Съпоставени спрямо общата бройка на операциите за периода, процентите намаляват както следва: Resectio sigmae et recti – 3.4%, hemicolectomia dextra – 1.02%, hemicolectomia sinistra – 0.986%, Amputatio recti a modo Miles – 0.735%. ПОП при тънкочревните резекции са само 0.02%.

В проучване на група от 150 пациенти, претърпели колоректални операции Griffit et al., описват появата на ПОП при 18.7% от пациентите – 28 случая. Според Griffit et al. причината за появата на ПОП в домейна на колоректалната хирургия е тежката лимфна дисекция около магистралните съдове - горната и долна мезентерилани артерии и техни директни клонове като А. колика декстра, А. колика медия, А. илеоколика и А. колика синистра. Относно лигирането на артериите при резекции на дебелото черво Griffit et al., предлагат

отделното лигиране на съответната артерия и прилежащата ѝ вена. Chun et al. описват проучване на нивата на серумната амилаза при пациенти, претърпели коло-ректална хирургия. От 72 пациенти, участвали в проучването, 25 от тях са развили хиперамилаземия след операцията – 34.7%. При описаното проучане Chun et al.[48] показват пряка връзка на **постоперативната хиперамилаземия** и следните **причини**:

1/ Директна травма на панкреаса при лимфни дисекции около него;

2/ Обилна кръвозагуба интраоперативно – довеждаща до изхеми в спланхникуса.

3/ Интраоперативно кръвопреливане и преливане на кръвозаместителни високомолекулни колоидни разтвори;

4/ Хипертензия в чревния лумен.[103]

В своето проучване на **механизма на ПОП при тънкочревни и дебелочревни резекции** John Byrne et al.[103] изброяват следните **причини**:

1/Постоперативното повръщане не стимулира панкреаса да произвежда ензими, но в акта на повръщане налягането, създадено в панкреатичната каналчеста система достига 120 см. воден стълб. При повръщане и наличе на чревно съдържимо при обструкция част от него бива регургитирано към панкреаса.[103]

2/ Разтягането / раздуването на стените на дуоденума, което настъпва при чревна непроходимост, води до обструкция на сфинктера на оДи и рефлукса на активирани ензими обратно в панкреасната каналчеста система.[103]

3/ Когато налягането в панкреатичната система надвиши 35 см. воден стълб, се наблюдава ретроградeн ток на панкреатичния сок като панкреатичните секрети се дренират през венозната система.[103]

Според проучването на Abraham M et al[106] за причините за хиперамилаземия, при тънкочревни обструкции, хипермалаземията може да се

дължи на повишената пропускливост на чревната стена за амилазата в условията на илеус и реабсорбцията на амилаза от чревния лумен към кръвното русло. В условията на перфорация, изтичащият през перфоративното отвърстие чревен секрет, богат на панкреатични ензими, влиза в контакт с перитонеума. Амилазата и други ензими биват абсорбирани през перитонеума в кръвната циркулация при настъпилите условия[106].

Това мнение споделяме и в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска" – гр. София. При дебелочревни и тънкочревни резекции спазваме следните **правила**:

1/ Щателна лимфна дисекция на локално и регионално ниво;

2/ Представяне поотделно на артериалните и венозни структури, които подлежат на последващо лигиране и резекция в хода на оперативната интервенция;

3/ Старание към минимизиране на кръвозагубата интраоперативно спрямо наличните случай и условия;

4/Задължително деберасиране интраоператино на тънкото и дебелото черво;

5/ Поставяне на назогастрична сонда за евакуация на стомашния и дуоденален секрет;

6/ Поставяне на деберасираща и протективна илеостома по метода на Витцел:

- в случаи на субилеус/илеус;

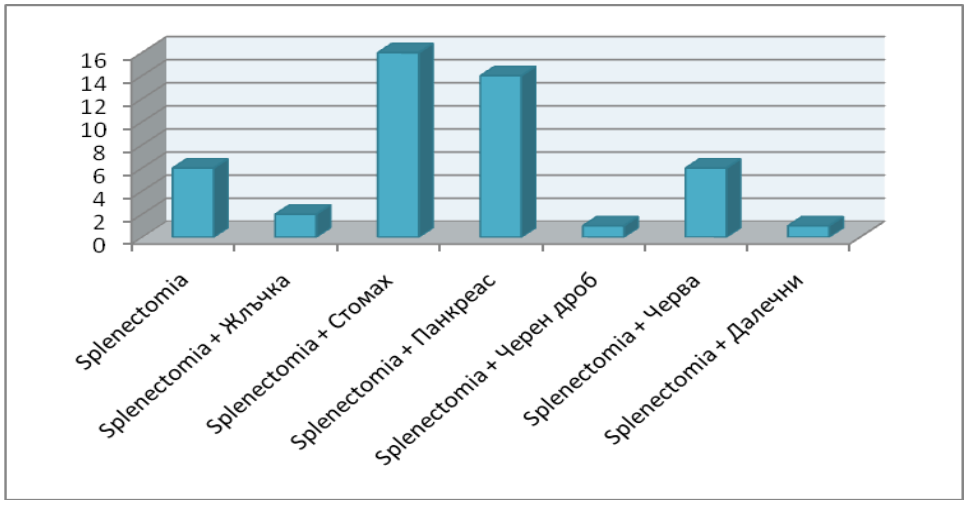
при тънкочревни резекции с илео-илеална анастомоза в близост до валвула Баухини.

1.1.1. Шеста група: Оперативни процедури на слезката

Оперативните намеси в областта на слезката се извършват поради патология на самия орган или слезката бива премахната в хода на оперативни намеси на съседни или близко разположени органи. Както е видно от представената Таблица № 14 и Графика № 16, оперативните намеси поради патология на слезката с развит ПОП за описания период на проучването са 6 случая или 13.04%. Значително по-висока е честотата на спленектомиите, асоциирани с оперативна интервенция върху друг орган и развит следоперативен остър панкреатит. 16 случая при операциите на стомах – 34.78% и 14 случая при операциите на панкреас или 30.43%. При операциите на тънките и дебели черва със спленектомия честотата на ПОП в изследвания материал е 6 случая или 13.04%.

Операция	брой	Проценти
Splenectomia	6	13,04%
Splenectomia + Cholecystectomia	2	4,35%
Splenectomia + Стомах	16	34,78%
Splenectomia + Панкреас	14	30,43%
Splenectomia + Черен дроб	1	2,17%
Splenectomia + Чревни намеси	6	13,04%
Splenectomia + Далечни	1	2,17%
Общо	46	

Таблица № 14 Оперативни намеси върху слезка и ПОП



Графика № 16 Оперативни намеси върху слезка и ПОП

Поради фактът, че при операциите, засягащи едновремнно слезката и друг орган, няма как да се отдиференцира произходът на причините за ПОП –

т.е дали ПОП е възникнал в следствие на спленектомията или поради интервенцията на другия орган, следва тези случаи да се изключат от разглеждането им по-нататък.

В световната литература различни автори описват появата на ПОП след спленектомия. Chand et al[104] също описват проучване на появата на ПОП след спленектомия. В изследването те описват 92 случая на спленектомия по повод на хиперспленизъм. От тях 17% развиват ПОП като данни за директна панкреатична увреда имали интаоперативни при 15 пациенти – около 14% . Като причина за появата на ПОП Chand et al. описват директната увреда върху панкреаса при спленектомията. Лигиране на артерия лиеналис в участък, от който излизат артерии, хранещи панкреаса като така се предизвиква панкреасна изхемия. В друго проучване K Kato et al.[105] описват появата на ПОП при жени след спленктомия по повод на метастази от овариален карцином. При тях 29% от пациентите са развили ПОП и в последствие панкреатична фистула, сепсис, пневмония и други усложнения. При всички описани случаи авторите описват директна травма на панкреса и лигиране на хранещи го съдове.

При извършване на спленектомия в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София следваме **установени правила**, предпазващи ни от ятрогенни увреди върху панкреаса.

1/ Широко отваряне на бурса оменталис за визуализиране на целия панкреас, А лиеналис и В лиеналис и съответно клоновете им, хранещи жлезата;

2/ Лигиране на А лиеналис и В лиеналис в хилуса на слезката поотделно с цел намаляване на риска от изхемия на панкреаса;

3/ Интраоперативна верификация на позицията на опашката на панкреаса с цел нейното запазване при спленектомия;

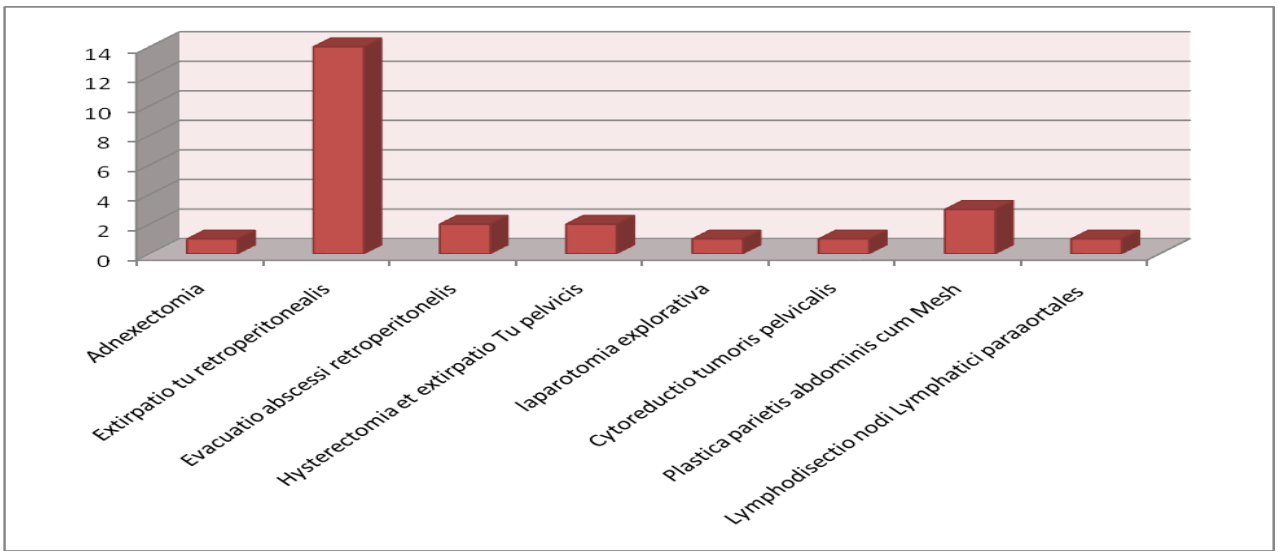
4/ Задължителна перитонизация на ложето на слезката.

1.1.2. Седма група: Операции на органи разположени ретроперитонелано или анатомично далеч от панкреаса

В тази хетерогенна по своя вид група се обединяват операции, които са направени върху анатомично отдалечени от панкреаса органи или операции на органи, разположени извън перитонеалната кухина. В тази група са включени операциите на ретроперитонални формации, които анатомично погледнато са в повечето случаи близко или по съседство разположени на панкреатичната жлеза. Асоциирането на тези операции към разглежданата група е не поради анатомичните особености на произхода и мястото на развитие патологичния процес, а поради механизма на предизвикване на следоперативния панкреатит. Тези механизми са притискане на панкреатичната жлеза, притискане на основни хранещи артерии и големи венозни съдове, предизвиквайки исхемия и/или стаза на венозна кръв в областта на спланхникуса,предизвикване на абдоминална хипертензия и пр.

Вид на операцията	**брой**	**проценти**
Adnexectomia	1	4,00%
Extirpatio tu retroperitonealis	14	56,00%
Evacuatio abscessi retroperitonelis	2	8,00%
Hysterectomia et extirpatio Tu pelvicis	2	8,00%
laparotomia explorativa	1	4,00%
Cytoreductio tumoris pelvicalis	1	4,00%
Plastica parietis abdominis cum Mesh	3	12,00%
Lymphodisectio nodi Lymphatici paraaortales	1	4,00%
Общо	25	

Таблица №15 Оперативни намеси върху отдалечени от панкреаса органи и ПОП



Графика №17 Оперативни намеси върху отдалечени от панкреаса органи и ПОП

При описаната група от Графика №17 и Таблица №15 в най-голям процент ПОП се появява при операциите за екстирпация на ретроперитонеално разположени процеси – 14 случая или 56.0%. След това в най – голям процент са постоперативните панктреатити при пластиките на предната коремна стена - 3 случая или 12%. При екстирапция на ретроперитонеални формации Baniel et al[107]. демонстрират група от 39 човека, в която след оперативната интервенция се наблюдавала появата на ПОП при 16 пациенти или 43% от изследвата група. Burkey et al[108] провеждат наблюдение в група от 42 пациенти с операции на ретроперитонеума, както и лимфни дисекции около големите съдове. ПОП се развива при половината пациенти като авторите представят съдовата генеза на панкреатита като основен предизвикващ го феномен.[108] Badereddin et al представят случаи на ПОП след премахване на ретроперитонелаен тумор, обхванал левия бъбрек. Тук отново авторите се позовават на съдовата генеза на настъпилия след операцията панкреатит.

Jan J De Waele et al.[110] показват, че една от основните причини за появата на панкреатит при повечето патологии в коремната кухина е всъщност абдоминалната хипертензия. Това е подкрепено от изследванията на Lu Ke et al., които при изследване на ПОП при животински модели показват пряката зависимост между тежестта на интрабдоминалната хипертензия и развиващият се възпалителен процес в задстомашната жлеза.

При операции от типа на разглежданата група в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София прилагаме следния протокол от **задължителни манипулации** по време на операцията.

1/ Задължително поставяне на интраперитомнеални и екстраперитонеални дренажи при операциите на ретроперитонеума – евакуиращи натрупаните секрети и намаляващи коремното налягане.

2/ Превантивна оментектомия за намаляване на обема на органите в коремната кухина.

3/ Съдов контрол при експлорация и екстирпация на ретроперитонеални формации.

1.2. Изследване на модела на промяна на амилазата в постоперативния период

В съвременните научни среди голямо количество автори изтъкват амилазата като най-сигурния и в повечето случаи единствен критерии за доказване на появата и развитието на ПОП.[117,118,119] Макар амилазата да не е основният ензим, отговорен за настъпващите усложнения при развиващия се постоперативен панкреатит. Ензимите, довеждащи до тежките усложнения на развилия се остър постоперативен панкреатит, са протеазите, пептидазите и фосфолипазата. Тези ензими обаче не могат да се изследват пряко – количествено чрез проба от кръвта на болния поради тяхното лесно деактивиране извън организма или свързване с плазмените протеини на кръвта.[13] При развиващ се следоперативен панкреатит, амилазата най-рано /спрямо всички останали маркери/ повишава своите стойности в периферната кръв и става най-ранния маркер за автолиза на жлезата.[120]

В световната литература има множество публикации, описващи различни усложнения настъпили в следствие на ПОП, цитирайки различни и крайно неоднородни стойности на амилазата в тези случаи. Реално няма пряка или

обратна връзка между стойностите на амилазата в кръвта и тежестта на развилия се ПОП.

В КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София се проведе ретроспективно проучване на случаите на ПОП при операции в коремната област, обхващащо период от 7 години - 2009 г. – 2015 г.. В изследваната група попаднаха 412 пациенти, основавайки се на съвременните теории за генезата на панкреатита и по-специално на теориите за лизозомална инвазия и интраклетъчна активация на зимогените гранули.[121,122]

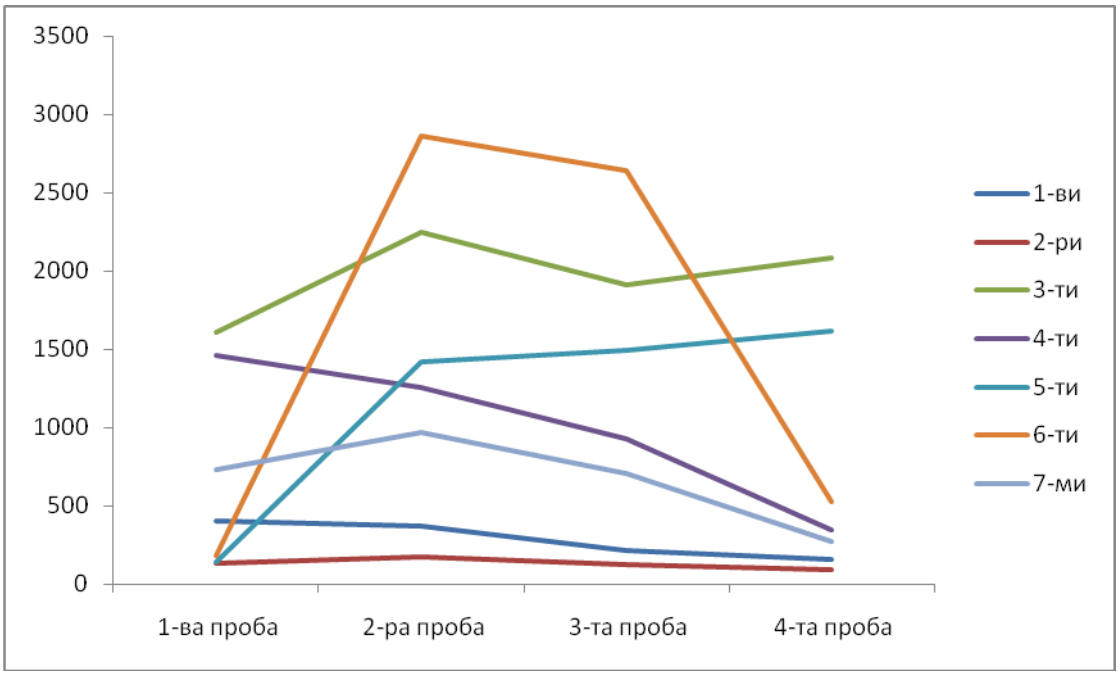
Ние приехме работната теория, че стойностите на амилазата като величина не са пряко свързани с тежестта на настъпилите усложнения в следствие на панкреатита – високи стойности ≠ на тежки усложнения, поради факта, че амилазата не е ензимът отговорен за настъпилите патологични промени при панкреатит. Основавайнки се на факта, че ензимите на панкреатичните зимогенни гранули се отделят едновремено и се активират синергично, ние приехме работната теория, че моделът на промяна на нивата на амилазата във времето е пряко свързан с промяната на нивата на трипсина и фосфлипазата и в следствие на това - показателен и пряко свързан с настъпващите усложнения от развиващия се ПОП.

След извършен ретроспективен анализ на случаите и статистическа обработка на данните, се установи пряка връзка между модела на промяна на амилизата във времето и развиващите се различни усложнения, породени от постоперативния панкреатит.

Използвана бе програма за стистическа обработка на данните SPSS ver 23.0.0.0., като бяха приложени: Нейерархичен клъстер анализ, Chi-SquareTests, Pearson χ^2, Тест на Крамер, Дисперсионен анализ - ANOVA.

Спрямо стойностите на амилазата в постоперативния период, доказани чрез първите 4 кръвни проби , се изградиха различни модели на промяната на стойностите на ензима във времето. Използва се не йерархичен клъстер анализа

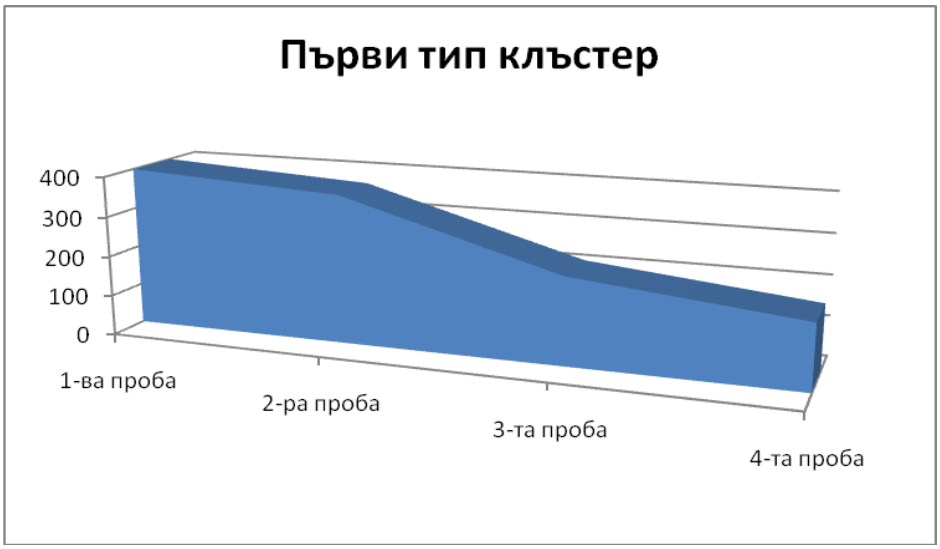
на промяната на стойностите на амилизата във времето. Така групирани спрямо модела на промяната във времето се офомиха **седем статистически значими групи,** показващи различни модели на промяна на стойностите на амилазата.



Графика 18 Модели на промяна на амилазата в постоперативния период

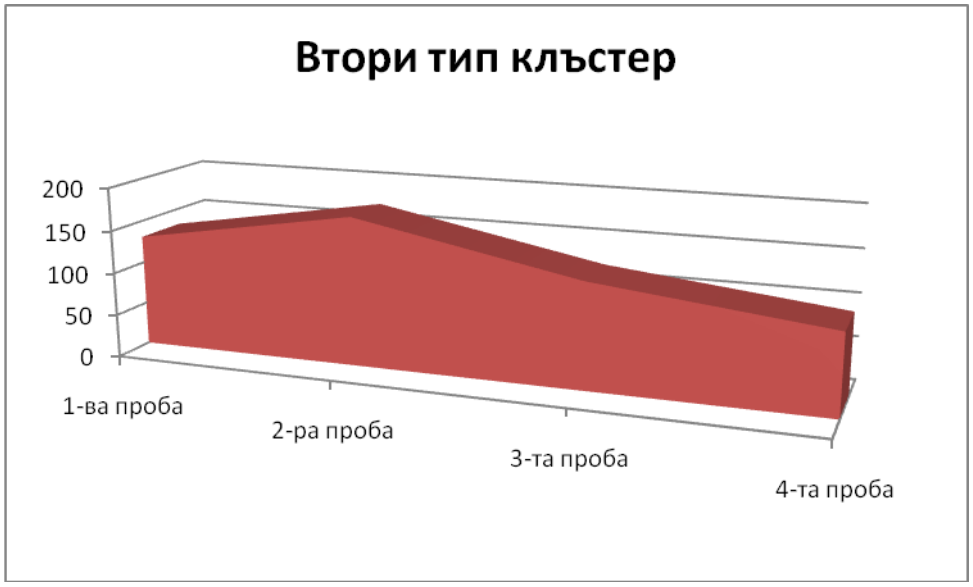
1.2.1. Модел на промяна на амилазата

1.2.1.1.Клъстер 1 Характерното за този тип промяна на амилазата във времето е рязкото покачване на стойностите над горната граница на нормалната до около 400 още в първата проба след операцията. В последствие се проявява тенденция за платовидно бавно спадане – при втората и трета проба след операцията и траен тренд към спадане при четвъртата проба след оперативната намеса.



Графика 19 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 1

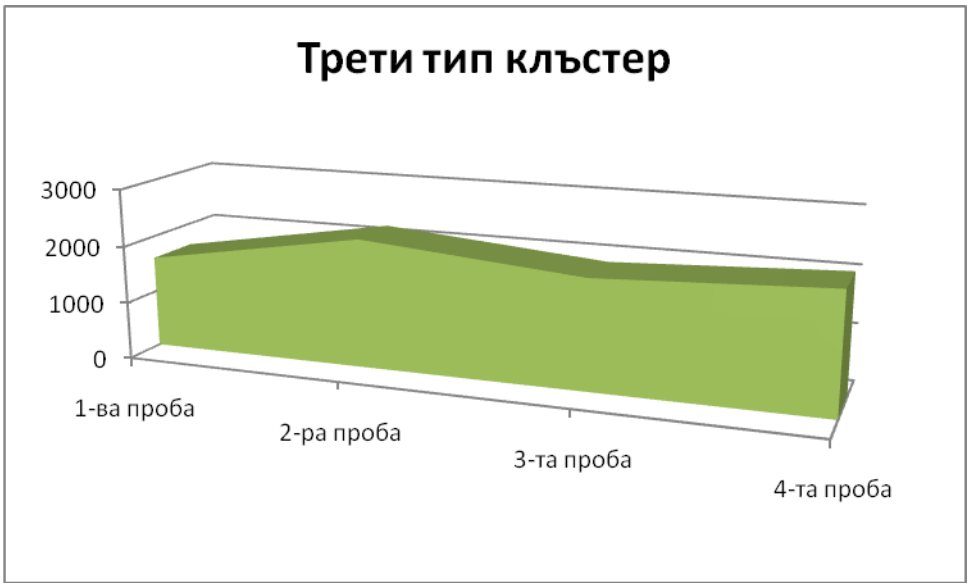
1.2.1.2. Клъстер 2



Графика 20 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 2

При този клъстер моделът е следния: началната проба е леко завишена над горната граница на нормата – 120-150, следва бърз пик с рязко покачване на стойностите на амилазата – при втората проба, а след това следва и бързо намаляване – при третата. В последствие при четвъртата - стойностите бавно – намаляват с тенденция за достигане на горната граница на нормата.

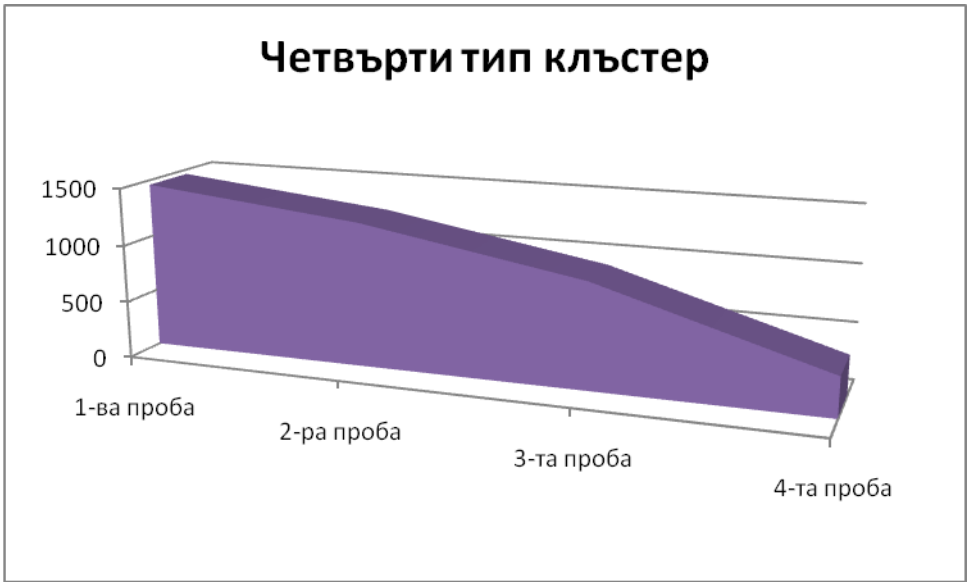
1.2.1.3.Клъстер 3



Графика 21 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 3

При третия модел още при първата проба се отчита голямо покачване на стойностите на амилазата - 1200-1500 . Следва бавно нарастване над началната завишена стойност – при втората проба достига до – 2000 - 2500. При третата и четвъратат проба нивата на ензима показват тенденция за осцилации около стойностите от втората проба.

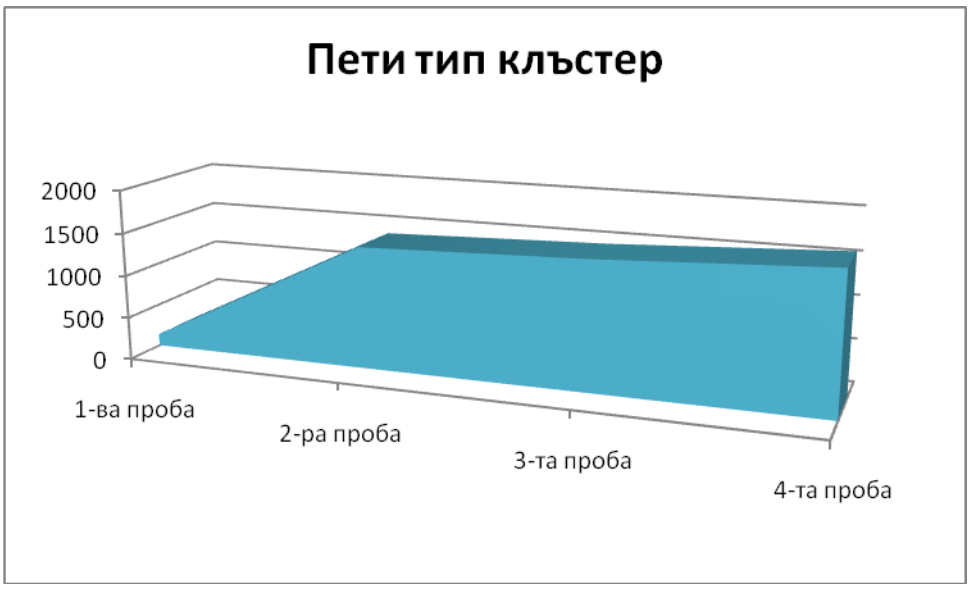
1.2.1.4.Клъстер 4



Графика 22 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 4

При четвъртия тип основната и характерна черта на модела е рязкото покачване на стойностите на амилазата още в първата проба много над нивото на горната граница на нормата – 1300 - 1400 и бавна постепенна тенденция за спадане към нормалните стойности в следващите три проби, без проява на резки промени.

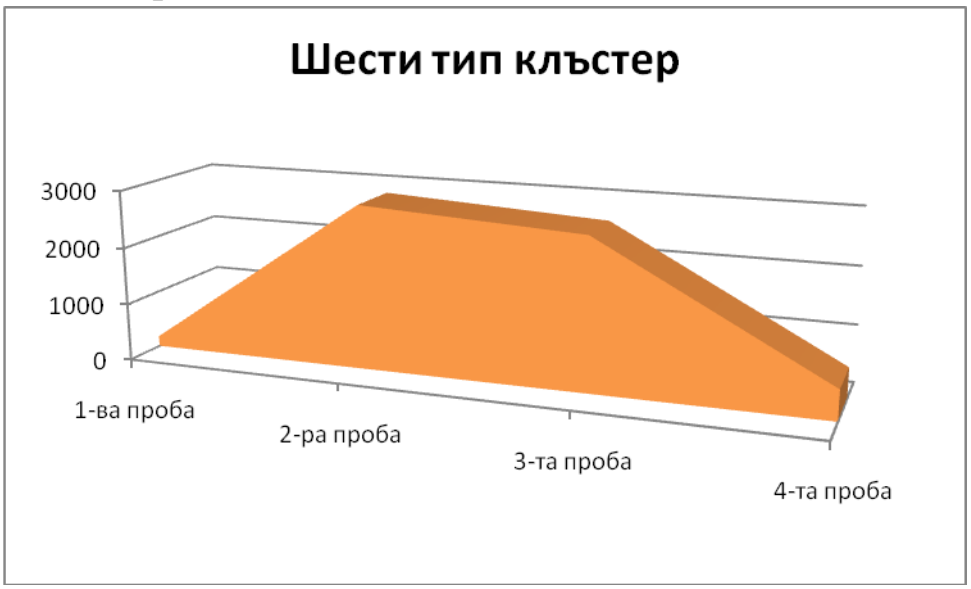
1.2.1.5.Клъстер 5



Графика 23 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 5

Моделът на амилазата започва със стойност на или малко над горната грница на нормата – при първа проба. Следва рязко покачване при втората проба с отчитане на стойности над 1300 – 1400 и задържане или тенденция за леко нарастване на стойностите при следващите две проби.

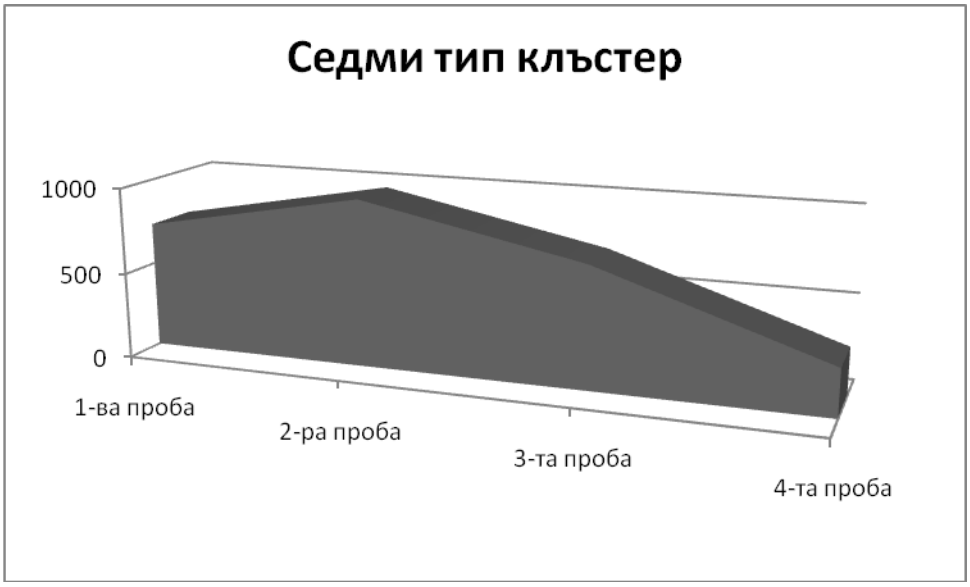
1.2.1.6.Клъстер 6



Графика 24 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 6

Още с първата проба – амилазата е около 180-200, след което при втора проба прави пик до стойности над 2800-3000. В следващата проба следва платовидно задържане на стойностите на ензима в кръвта или лек тренд за намаляване. След този етап след рязка промяна със спадане на стойностите в последната пробата – до стойности около 400-500 и с тренд за намаляване на стойностите на ензима към нормалните му предоперативни нива.

1.2.1.7.Клъстер 7



Графика 25 Модел на промяна на амилазата в Клъстер 7

При последния модел на промяна стойностите на амилазата при първата проба – са рязко повишени над нормата със стойности в интервала 500-700. При второто изследване ензимът е с тенденция за бързо покачване като пикът е при тази проба. Оттам нататък се наблюдава спад на стойностите на амилазата – в последващите две изследвания. Като в този интервал ензимът бавно намалява във времето с тенденция за достигане до нормалните му стойности.

Четирите проби формират интервал, в който настъпват основните усложнения и според нашите наблюдения проследяването на стойностите на амилазата след това не носи статистически и клинически повече важна етиологично информация, а само проследява настъпилите и развиващи се вече усложения от страна на различните системи и органи.

1. **Нейерархичен клъстер анализ с 7 групи**

InitialCluster Centers

	Cluster				
	1	2	3	4	5
Амилаза (u/l) – 1-ва проба	183	28	1611	1439	139
Амилаза (u/l) – 2-ра проба	2863	37	2250	1151	1422
Амилаза (u/l) – 3-та проба	2643	92	1917	704	1497
Амилаза (u/l) – 4-та проба	524	117	2089	155	1619

Таблица 16 Нейерархичен клъстер анализ с 7 групи

IterationHistory[a]

Iteration	ChangeinCluster Centers				
	1	2	3	4	5
1	,000	278,477	,000	427,095	,000
2	,000	,000	,000	,000	,000

Таблица 17 Итерационна история на клъстеризирането

Number of CasesineachCluster

Cluster	1	70,000
	2	51,000
	3	49,000
	4	73,000
	5	59,000
	6	44,000
	7	48,000
Valid		394,000
Missing		21,000

Таблица 18 Асоцииране на брой случаи към различните клъстери

1.2.2. Видове усложнения спрямо модела на промяна на амилазата

След разпределянето на моделите на промяна на амилазата в седем клъстерни групи се установи предоминатното развитие на определен тип **усложнения** при определен модел на амилазата.

Chi-SquareTests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
PearsonChi-Square	38,423[a]	28	,091
LikelihoodRatio	34,742	28	,177
Linear-by-LinearAssociation	5,316	1	,021
N of ValidCases	393		

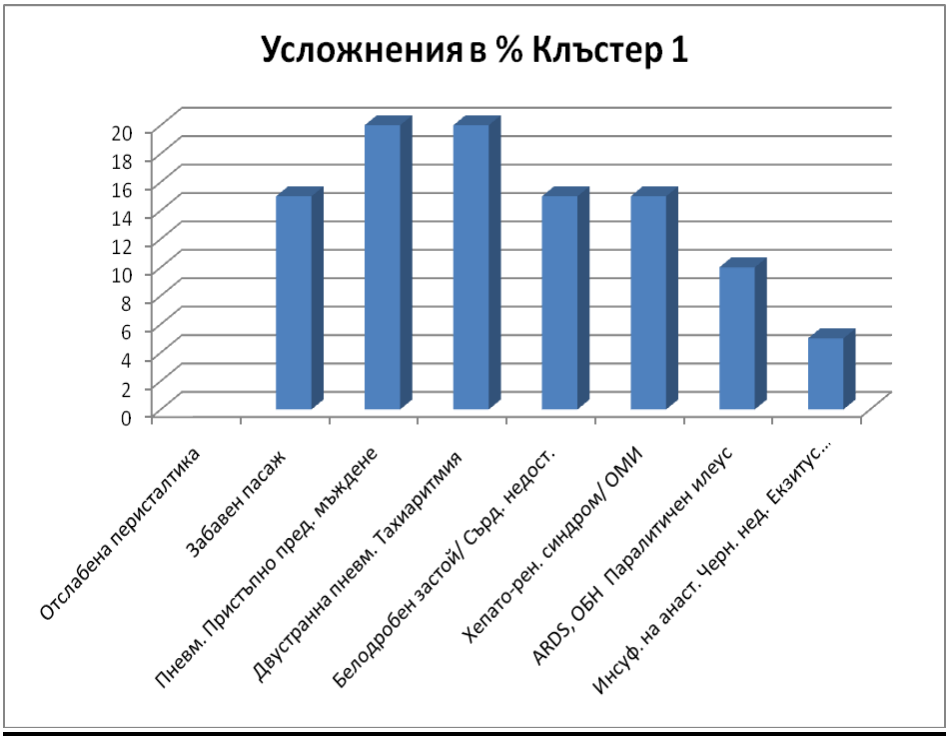
Таблица 19 Прилагане на метода Chi-Square

SymmetricMeasures

		Value	Approx. Sig.
NominalbyNominal	Phi	,313	,091
	Cramer's V	,156	,091
N of ValidCases		393	

Таблица 20 прилагане на статистически метод на Крамер

1.2.2.1. Усложнения в Първи клъстер

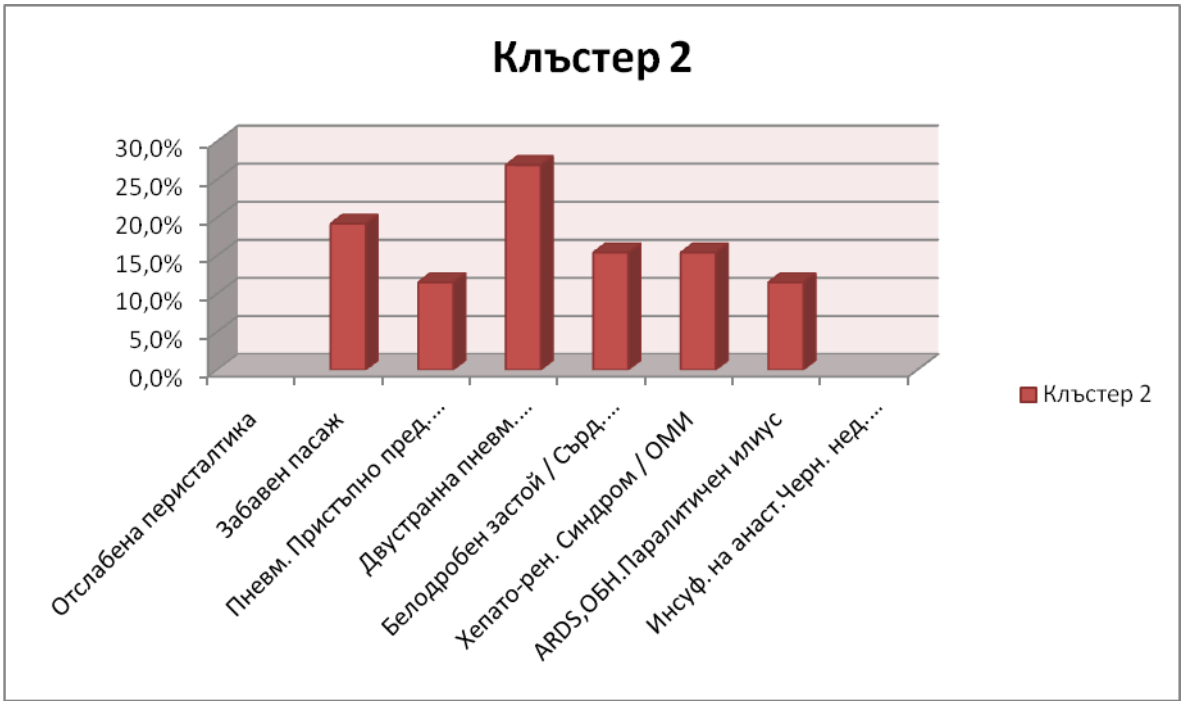


Графика 26 Усложнения при възникване на ПОП в Първи Клъстер

При този модел на промяна на амилазата в 15 % от описаните случаи се наблюдаваха усложнения от страна на храносмилателната система, изразяващи се в отслабена перисталтика и забавен пасаж. Поради отслабената перисталтика и развиващата се газова криза пациентите имаха необходимост от стимулиране на пасажа с клизми, поставяне на газова тръба, администрация на перисталтигени и супозитории. При 20% от пациентите се наблюдаваха заедно или в комбинация едностранна пневмония и плеврален излив, а също и релакасации на диафрагмалните куполи. В същата група пациенти в 20 % се наблюдаваше пристъпно предсърдно мъждене като израз на усложнение на панкреатита от страна на сърдечно-съдовата система. При 20% от пациентите се наблюдаваше развитие на двустранна пневмония с дихателна недостатъчност, както и тахиаритмия на фона на пристъпно предсърдно мъждене. При 15% - белодробен застой и сърдечна слабост на фона на сърдечна дилатация. При 15% се развиха тежки усложнения като хепато-ренален синдром, панкреато-ренален синдром и инфаркт на миокарда. При други 10% се появиха изключително тежки усложениния като ARDS, остра бъбречна

недостатъчност /ОБН/ или паралитичен илеус, което наложи релапаратомия. При 5% се наблюдаваха крайно тежки усложнения като хепатаргия, чернодробна недостатъчност, инсуфициенция на анастомозата и exitus letalis.

1.2.2.2. Усложнения във Втори клъстер:



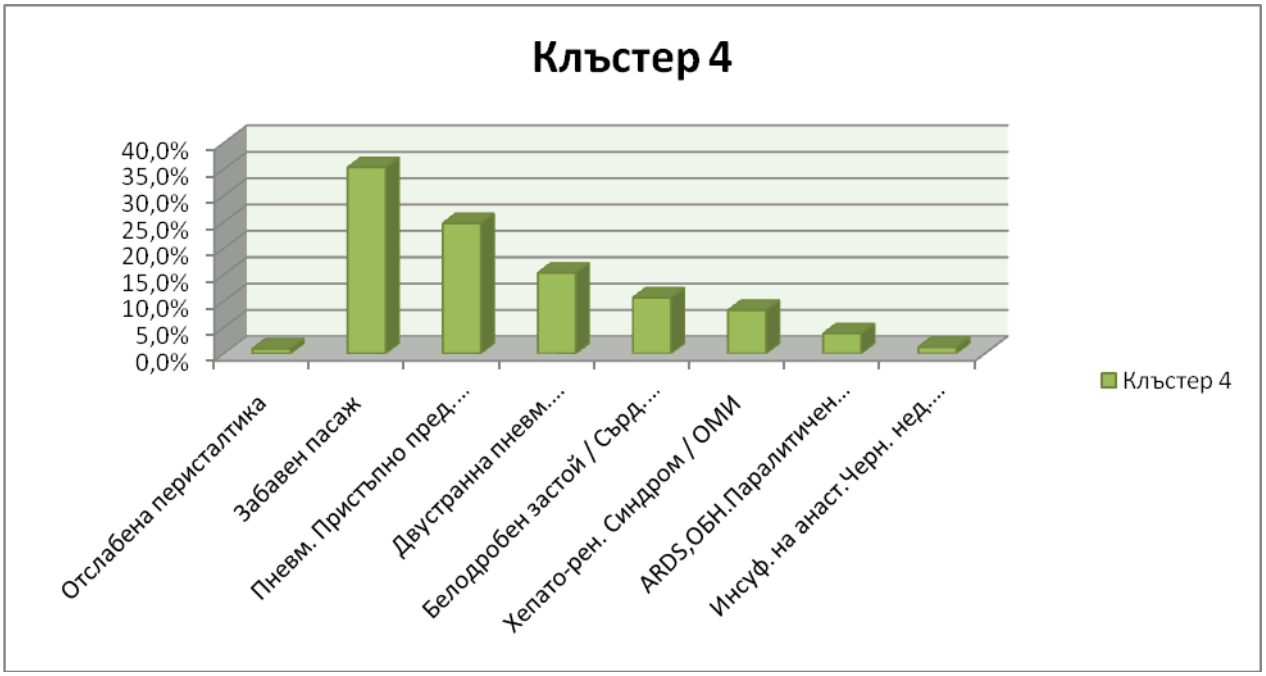
Графика 27 Усложнения при възникване на ПОП във Втори Клъстер

В 19.2% от описаните случаи се наблюдаваха усложнения от страна на храносмилателната система - отслабена перисталтика и забавен пасаж. При 11.5% от пациентите се наблюдаваха заедно или в комбинация едностранна пневмония и плеврален излив, а също и релакасации на диафрагмалните куполи. В същата група пациенти се наблюдаваше пристъпно предсърдно мъждене като израз на усложнение на панкреатита от страна на сърдечно-съдовата система. При 26% от пациентите имаше развитие на двустранна пневмония и дихателна недостатъчност, както и тахиаритмия на фона на пристъпно предсърдно мъждене. При 15.4% - белодробен застой и сърдечна слабост. При 15.4% се развиха тежки усложнения като хепато-ренален синдром, панкреато-ренален синдром и инфаркт на миокарда. При други 11.5 % се появиха изкючително тежки усложенининя като ARDS, ОБН или паралитичен илеус.

1.2.2.3.Усложнения в Трети клъстер:

При този модел на промяна на амилазата усложненията бяха единствено от страна на дихателната и отчасти от страна на сърдечно-съдовата система. При всички пациенти в тази група се наблюдаваха едностипни усложнения по типа на едностранна пневмония самостоятелно или в комбинация с плеврален излив, релаксация на диафрагмален купол или пристъпно предсърдно мъждене и аритмии.

1.2.2.4.Усложнения в Четвърти клъстер:



Графика 28 Усложнения при възникване на ПОП в Четвърти Клъстер

При тази група описаните усложнения имаха Гаусово разпределение като в първи и втори клъстър.

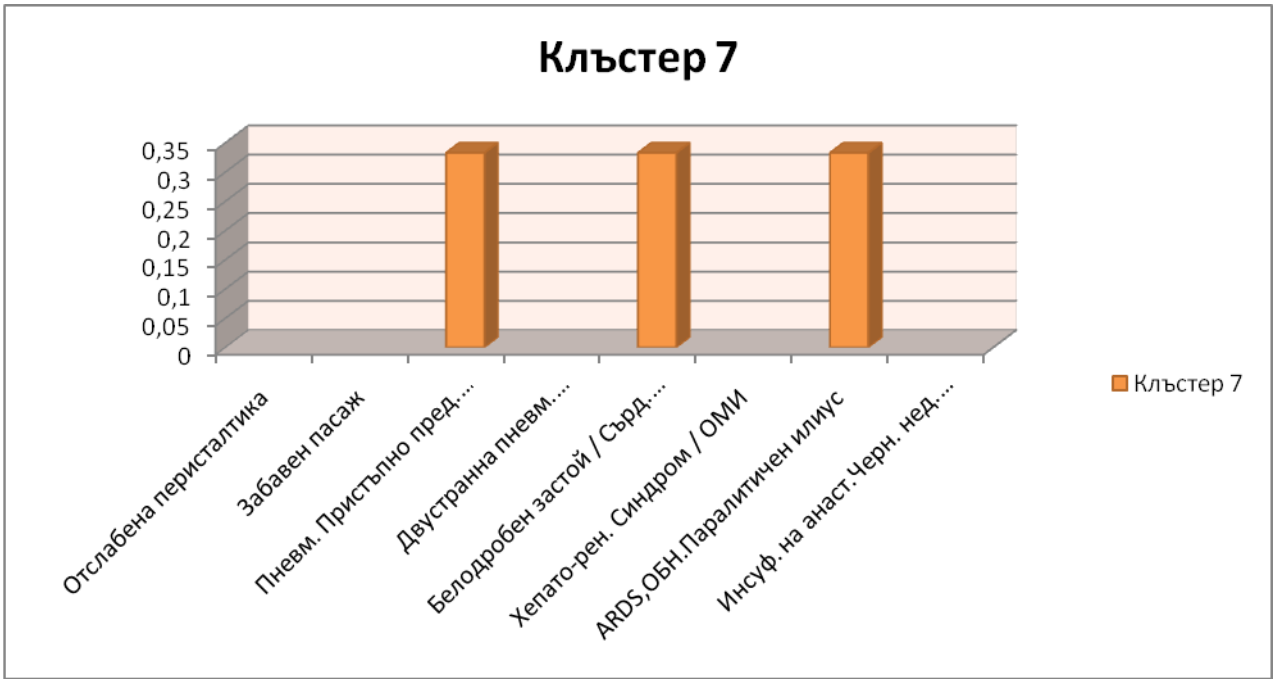
Отслабена перисталтика имаха 0.9% от пациентите. Забавен пасаж и развиваща се газова криза, налагаща прилагането на перисталтоген и клизми се прояви като усложнение при 35.3%. Пневмонични промени едностранно, плеврален излив, релаксация на диафрагмалните куполи едно- или двустранно и пристъпно аритмии имаше при 24.7%. Двустранна пневмония и тахиаритмия при 15.3%. Белодробен застой, сърдечна слабост и декомпенсация при 10.6%.

Тежки усложнения от страна на черния дроб и бъбреците – хепаторенален синдром, панкреаторенален синдром и миокарден инфаркт се наблюдаваха при 8.2%. Много тежки усложенения на диахателната, отделителната и храносмилателната система като ARDS, ОБН и паралитичен илеус имаше при 3.8%. Крайно тежки усложения като инсуфициенция на анастомоза, чернодробна недостатъчност и екзитус леталис се наблюдаваха при 1.2%.

1.2.2.5.Усложнения в Пети клъстер: При този модел на промяна на амилазата усложенията при пациентите са еднотипни – развиват се хепаторенален синдром, панкреато ренален синдром или инфаркт на миокарда.

1.2.2.6.Усложнения в Шести клъстер: при тази група от пациенти усложненията също са мономорфни, изразяващи се в забавен пасаж и намалена перисталтика от страна на храносмилателната система.

1.2.2.7.Усложнения в Седми клъстер:



Графика 29 Усложнения при възникване на ПОП в Седми Клъстер

В групата усложненията са разпредлени в **три главни групи**:

- От страна на белодробната или сърдечно-съдовата система – изразяващи се в едностранна пневмония, плеврален излив или релаксация на диафрагмата с ателектаза в белодробния паренхим. Сърдечните прояви са

пристъпно предсърдно мъждене и аритмия. Тези оплаквания са проявени при 33.3%

- Белодробен застой, сърдечна слабост, дилатация на сърцето и декомпенсация – при 33.3%

- Много тежки усложнения като ARDS, ОБН и паралитичен илеус при 33.3%.

- Спрямо получените данни от клъстерния анализ на моделите на промяна на амилазата във времето може да се изведе следното **заключение**:

Всеки модел показва своя характерност на протичане както от страна на панкреатита, така и на усложненията, които предизвиква в различните органи и системи.

При **клъстерните модели 1, 2 и 4** се наблюдава Гаусово разпределение на усложненията, но процентното им съотношение дава възможност при установяване на някои от описаните модели на промяна на амиалазата да се вземат мерки за предотвратяване на настъпващите усложнения.

При **клъстери 3, 5 и 6** се наблюдава мономорфно разпределение на усложененията в групата. При установяване на подобен модел на промяна на амилазата това дава възможност да се предприемат конкретни мерки за радикално елиминиране на усложненията.

Клъстер 7 се наблюдава разпределяне на усложненията в три основни направления, което също предлага модел на действие за прилагане на контра-мерки спрямо тях.

Всички описани модели бяха обработени с Pearson χ^2 и Коеф. на Крамер–V при двете стойности коефициентът p има следните стойности p-value

of χ^2 - 0.05 и съответно за p-value of Крамер-V 0.02 – показващо отхвърляне на нулевата хипотеза.

При вече описаните модели на появата на дадени усложнения спрямо промяната на амилазата се направи проследяване на усложненията спрямо определените фактори като пол и операции, на които пациентие са били подложени.

Тип на изменение на амилаза	Брой пациенти	Pearson χ^2	p-value ofχ^2	Коеф. На Крамер– V	p-value ofV
7 групи/ клъстери	393	43,711	0,399	0,136	0,399

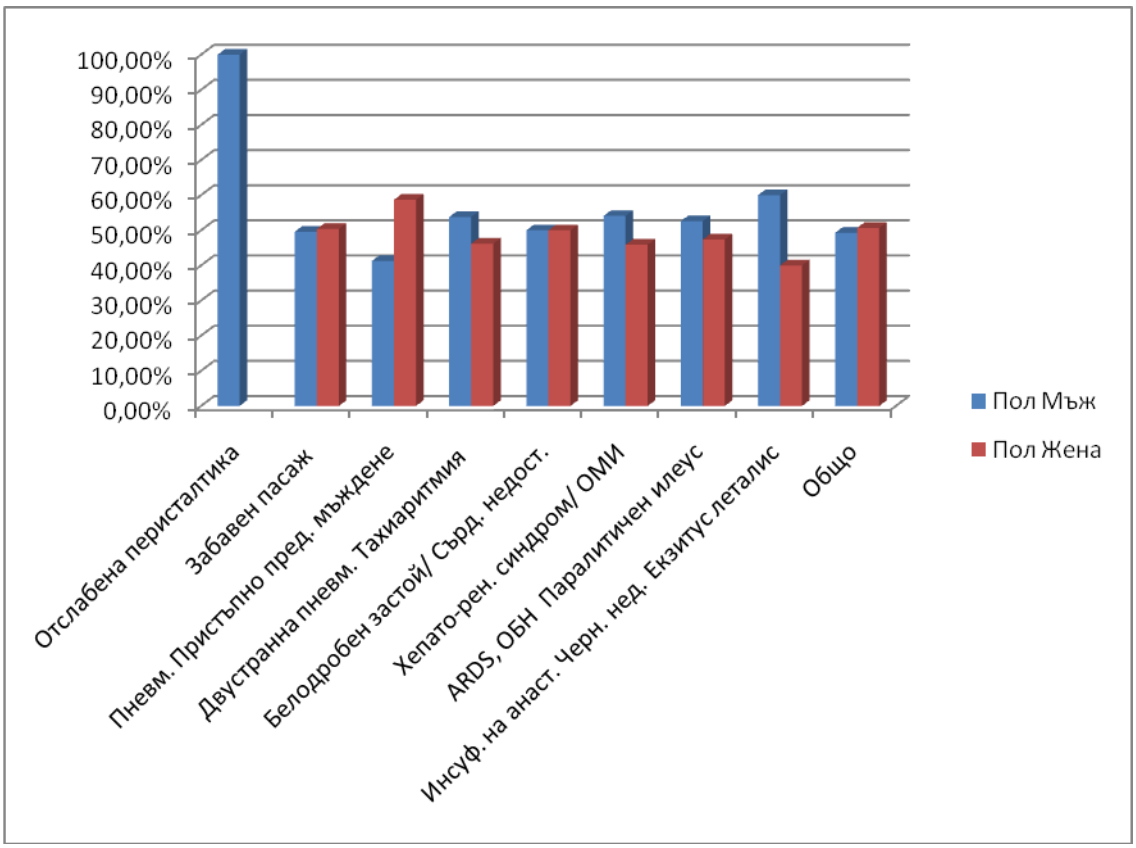
Таблица 21 стойности на параметъра P при Pearson χ^2 и Коеф. На Крамер– V

1.2.3. Разпределение на усложненията при постоперативен панкреатит спрямо пола

Статистически модели на разпределение на различните видовете усложнения при ПОП **спрямо пола** на пациентите:

Усложнения	Пол	
	Мъж	Жена
Отслабена перисталтика	100,0%	
Забавен пасаж	49,6%	50,4%
Пневмония/ Плеврален излив/ Релаксация на диафрагмален купол/ Пристъпно предсърдно мъждене	41,3%	58,7%
Двустранна пневмония/ Тахиаритмия и пристъпно предсърдно мъждене	53,8%	46,2%
Белодробен застой/ Сърдечна дилатация	50,0%	50,0%
Хепаторенален синдром/ Панкреаторенален синдром/ Инфаркт на миокарда	54,1%	45,9%
Развит ARDS ОБН/ Релапаротомиа/ Паралитичен илеус	52,6%	47,4%
Инсуфициенция на анастомозата/ Хепатаргия/ Чернодробна недостатъчност/ Екзитус леталис	60,0%	40,0%
Общо	49,3%	50,7%

Таблица 22 Разпределение на усложненията при постоперативен панкреатит спрямо пола



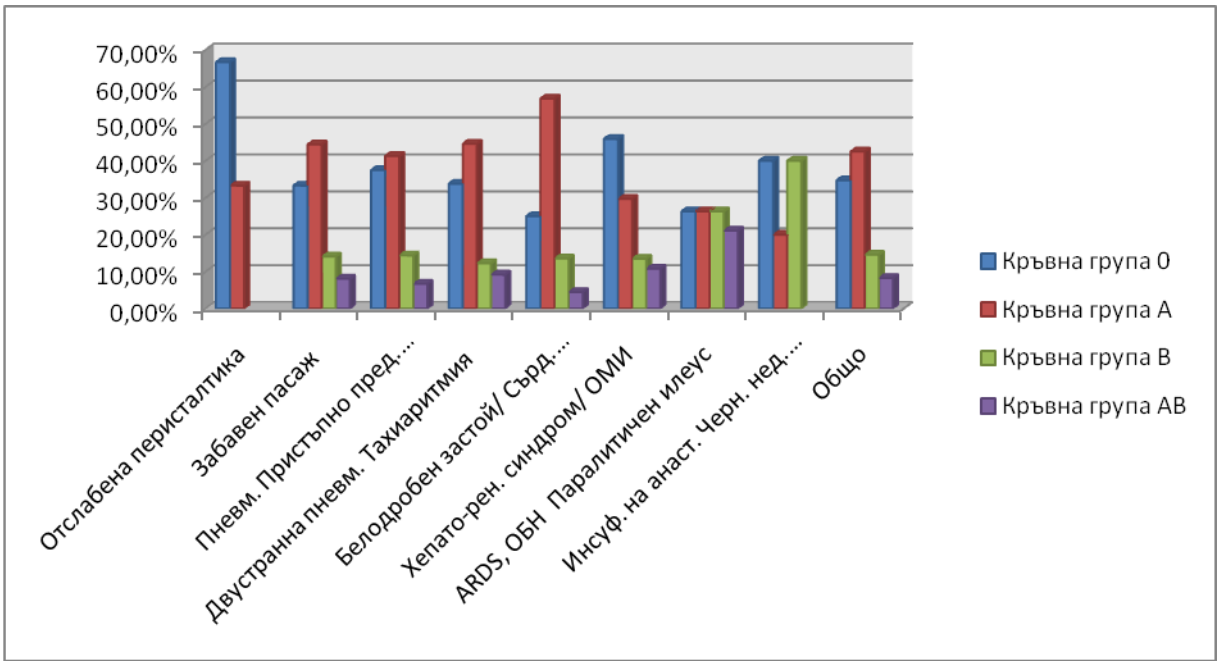
Графика 30 Разпределение на усложненията при постоперативен панкреатит спрямо пола

От Таблица №22 и представената Графика №30 се вижда, че разпределението на различните групи усложнения спрямо двата пола е представено почти по равно. Известен превес има мъжкият пол спрямо групата на крайно тежките усложнения, където води с 60% спрямо 40% за женския пол.

1.1.1. Модели на разпределение на различните видове усложнения при ПОП спрямо кръвногруповата принадлежност на пациентите:

Усложнения	Кръвна група			
	нулева	A	B	AB
Отслабена перисталтика	66,7%	33,3%		
Забавен пасаж и перисталтика	33,3%	44,4%	14,1%	8,1%
Пневмония/ Плеврален излив/ Релаксация на диафрагмален купол/ Пристъпно предсърдно мъждене	37,5%	41,3%	14,4%	6,7%
Двустранна пневмония/ Тахиаритмия и пристъпно предсърдно мъждене	33,8%	44,6%	12,3%	9,2%
Белодробен застой/ Сърдечна дилатация	25,0%	56,8%	13,6%	4,5%
Хепаторенален синдром/ Панкреаторенален синдром/ Инфаркт на миокарда	45,9%	29,7%	13,5%	10,8%
Развит ARDS ОБН/ Релапаротомиа/ Паралитичен илеус	26,3%	26,3%	26,3%	21,1%
Инсуфициенция на анастомозата/ Хепатаргия/ Чернодробна недостатъчност/ Екзитус леталис	40,0%	20,0%	40,0%	
Общо	34,7%	42,5%	14,6%	8,3%

Таблица 23 разпределение на различните видове усложнения при ПОП спрямо кръвногруповата принадлежност



Графика 31 разпределение на различните видове усложнения при ПОП спрямо кръвногруповата принадлежност

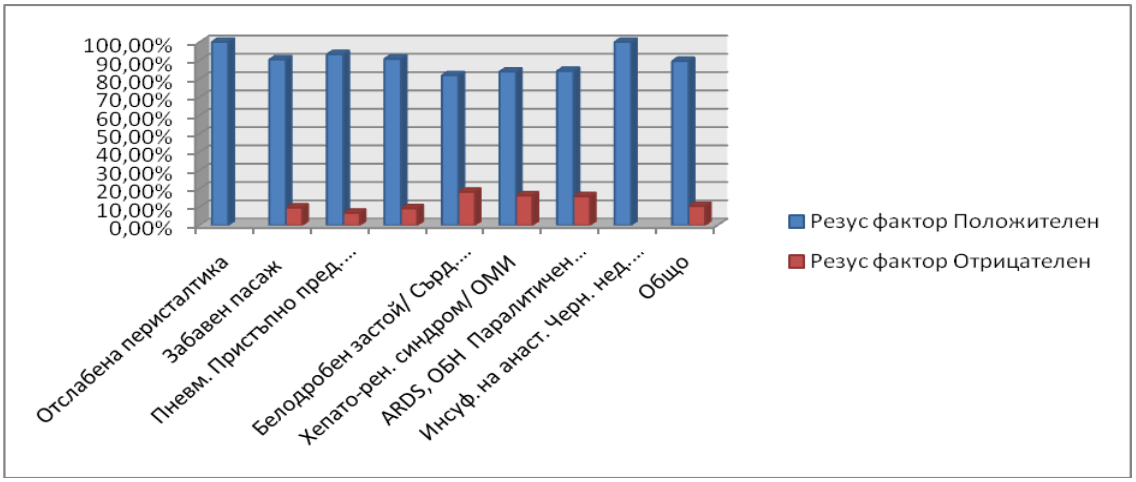
От представената Таблица №23 и Графика №31 се вижда разпределението на различните усложнения спрямо кръвногруповата принадлежност на пациентите. Личи превес на леките усложнения като отслабена перисталтика за пациентите с 0 кръвна група – 66.7 % и липсата на това усложнение при B и AB

кръвни групи. Усложненията като белодробен застой и сърдечна недостатъчност са по-изразени при кръвна група А – 56.8%. А хепатореналният синдром и миокардният инфаркт са по чести при 0 кръвна група – 45.9%.

1.1.2. Разпределение на усложненията при ПОП спрямо принадлежност по Rh фактор:

Усложнения	Резус фактор	
	Положителен	Отрицателен
Отслабена перисталтика	100,0%	
Забавен пасаж и перисталтика	90,4%	9,6%
Пневмония/ Плеврален излив/ Релаксация на диафрагмален купол/ Пристъпно предсърдно мъждене	93,3%	6,7%
Двустранна пневмония/ Тахиаритмия и пристъпно предсърдно мъждене	90,8%	9,2%
Белодробен застой/ Сърдечна дилатация	81,8%	18,2%
Хепаторенален синдром/ Панкреаторенален синдром/ Инфаркт на миокарда	83,8%	16,2%
Развит ARDS ОБН/ Релапаротомиа/ Паралитичен илеус	84,2%	15,8%
Инсуфициенция на анастомозата/ Хепатаргия/ Чернодробна недостатъчност/ Екзитус леталис	100,0%	
Общо	89,6%	10,4%

Таблица 24 усложненията при ПОП спрямо принадлежност по Rh фактор:



Графика 32 усложненията при ПОП спрямо принадлежност по Rh фактор:

От Таблица №24 и Графика №32 е видно, че разпределението на групите усложнения спрямо показателя резус фактор не показва статистически различия спрямо нормалното популационно разпределение на резус принадлежността.

1.1.1. Разпределение на усложненията спрямо ехографската находка при постоперативен панкреатит

При статистическото проучване на усложненията на острия следоперативен панкреатит се извърши **корелационен анализ на намерената ехографска находка** при развиващ се ПОП и тежестта на различните усложнения. Приложената таблица представя това разпределение:

Усложнения	**Ехографска находка**					
	Оток на панкреаса	Оток на панкреаса с излив до 200	Оток на панкреаса с излив над 200	Хеморагичен панкреатит	Колекция извън бурса оменталис	Некроза на панкреаса
Смутена перисталтика	100,0%					
Субилеусни прояви	92,5%	7,5%				
Пневмония едностранна	35,6%	55,8%	2,9%	1,9%	1,9%	1,9%
Пневмония двустранна	18,5%	58,5%	16,9%		6,2%	
Аритмия. Сърдечна недостатъчност	34,1%	52,3%	11,4%	2,3%		
Инфаркт на миокарда	8,1%	48,6%	27,0%	8,1%	8,1%	
ARDS / ОБН	5,3%	21,1%	15,8%	52,6%		5,3%
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис		25,0%	50,0%			25,0%
Общо	47,4%	37,2%	8,3%	3,9%	2,2%	1,0%

Таблица 25 Разпределение на усложненията спрямо ехографската находка при постоперативен панкреатит

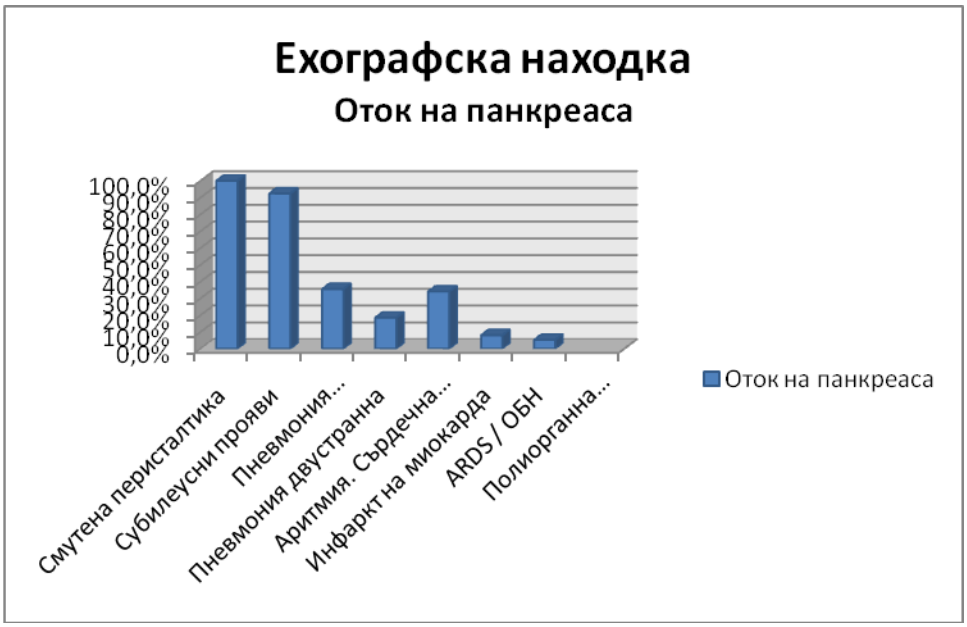
От Таблица № 25 се вижда, че има **пряка зависимост между тежестта на ехографката находка и вида на настъпилите усложнения**. p-value

of χ^2 - 0.00 и съответно за p-value of Крамер-V 0.00- отхвърля се нулевата хипотеза.

- Отокът на панкреаса в най-голям процент се асоциира с нарушения от страна на храносмилателната система- **забавен пасаж – 100%.**

- На второ място по честота тази ехографска находка се свързва с появата на **пневмония- 35,6%** и промени от страна на сърдечно-съдовата система като **пристъпно предсърдно мъждене и аритмия- 34.1%.**

- Вдалеч по-малки проценти се асоциира с тежки усложнения като **ARDS и инфарк на миокарда – 5.3%**.



Графика 33 Усложнения асоцииранис ПОП при ехографска находка – оток на панкреаса

Изливът около панкреаса и в бурса оменталис – Графика № 34 - е пряко свързан с появата на пневмонични изменения в белия дроб, релаксацията на диафрагмата и появата на аритмия – в 55.8%. С тежки пневмонични двустранни усложнения изливът около панкреаса при ПОП се асоциира в 58.5%. Нарушенията от страна на сърдечно-съдовата система като аритмия, пристъпно предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност са представени в 52.3%. Миокардният инфаркт се наблюдава в 48.6% от случаите. Острият респираторен дистрес синдром и остра бъбречна недостатъчност и чернодробна

недостатъчност се наблюдават в 21.1%. Полиорганната недостатъчност е представена в 25.0%.

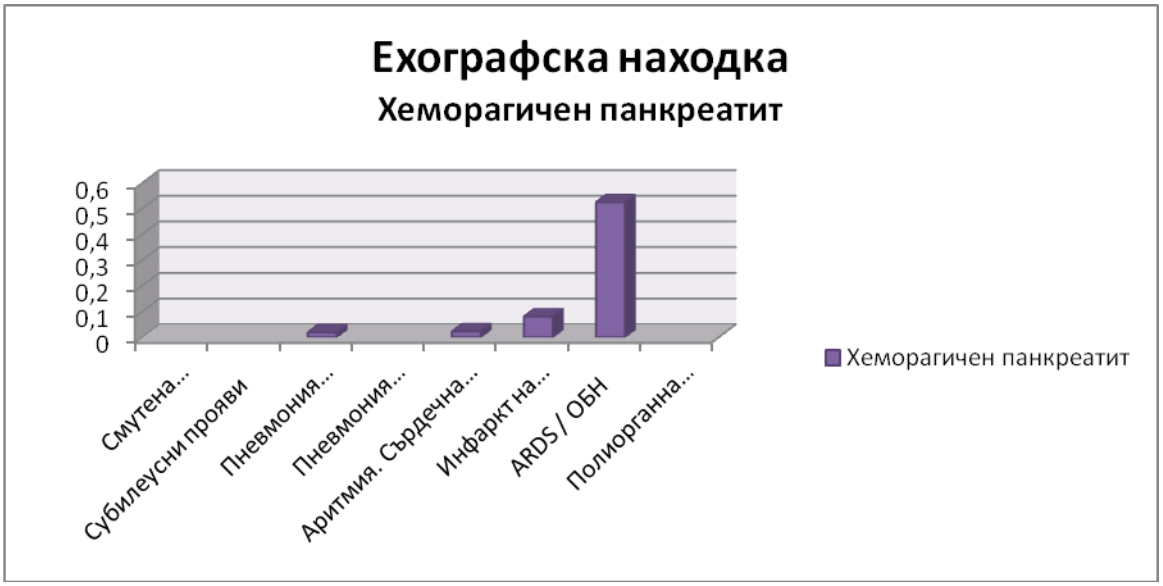
Графика 34 Усложнения асоцииранис ПОП при ехографска находка – оток на панкреаса с излив

При голям излив в бурса оменталис и перипанкреасните пространства - Графика №35 показва усложненията от страна на органите и различните системи,представени основно с възпалителни измения и синдромокомплекси на тежки увреди.

Пневмония се наблюдава в около 20 % от случаите като в 2.9% тя е едностранна и в 16.9% -двустранна. От страна на сърдечно-съдовата система аритмия и предсърдно мъждене има в 11.4%, а инфаркт на миокарда е наблюдаван в 27% , асоцииран с такава ехографска находка при ПОП. Бъбречна недостатъчност по типа на ренална увреда и тежък ARDS се наблюдават в 15.8%, а полиорганната недостатъчност и екзитус леталис настъпват в около 50% от случаите при описаната находка.

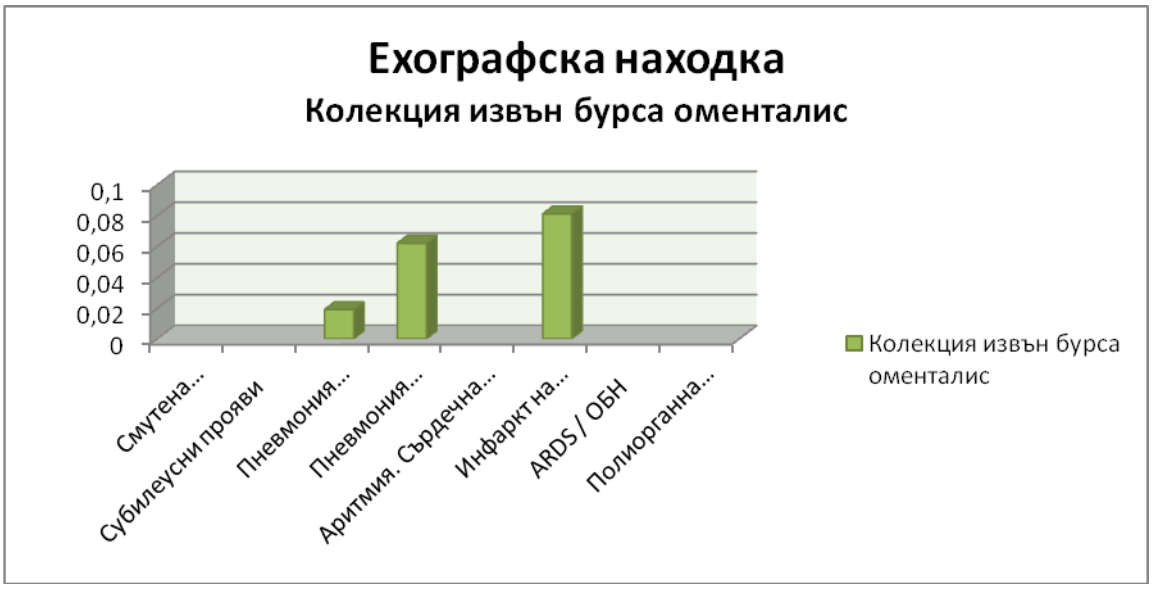
Графика 35 Усложнения асоцииранис ПОП при ехографска находка – оток на панкреаса с излив над 200 мл

При ехографка находка, говореща за хеморагичен панкреатит – Графика №36 - промените в организма се изразяват в появата на тежко засягане на дихателната и отделителната системи. Инфаркт на миокарда се наблюдава в 8.1% от случаите. 52.6% от разгледаните пациенти с тази ехографка находка развиха тежък ARDS асоцииран с остра бъбречна недостатъчност – панкреато ренален синдром.



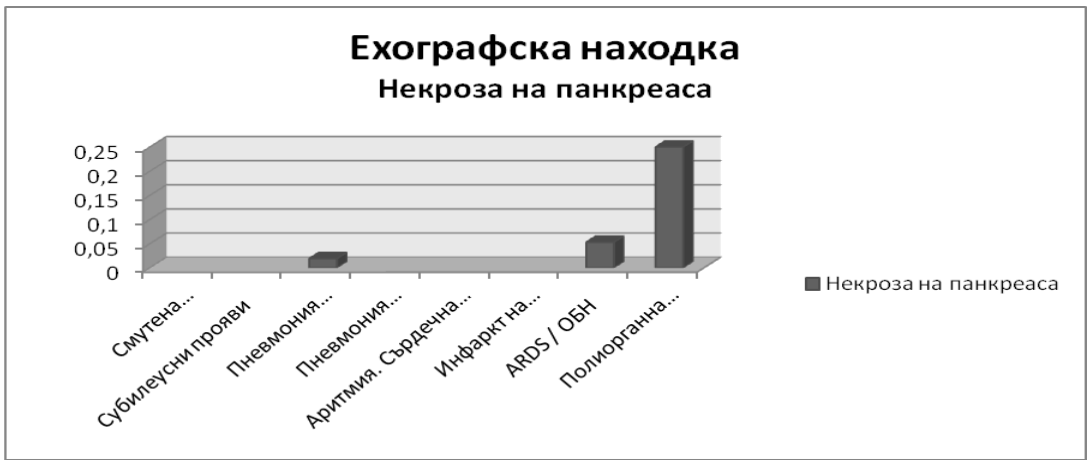
Графика 36 Усложнения асоцииранис ПОП при ехографска находка – хеморагичен панкреатит

При ехографски данни за излив извън бурса оменталис – Графика №37 - в други компартменти на кормената кухина като кавум дъгласи и субхепатално се наблюдаваха следните измения: 1.9% едностранна пневмония. Тежки пневмонични усложнения се асоцииираха с тази находка в 6.2%. В по-голям процент – 8.1% усложненията се проявиха с изменения от страна на сърдечно-съдовата система – остър миокарден инфаркт.



Графика 37 Усложнения асоцииранис ПОП при ехографска находка на излив в свободната коремна кухина.

При инструментални данни за некроза на панкреаса – Графика №38 - измененията от страна на различните системи и органи се проявяват основно с тежки поражения като полиорганна недотатъчност, панкреаторенален синдром, чернодробна и бъбречна недостатъчност, ARDS и паралитичен илеус.При такава находка 25% от случаите завършват развитието на синдромокомплекса на заболяването с exitus letalis.



Графика 38 Усложнения асоцииранис ПОП при ехографска находка – некроза на панкреаса

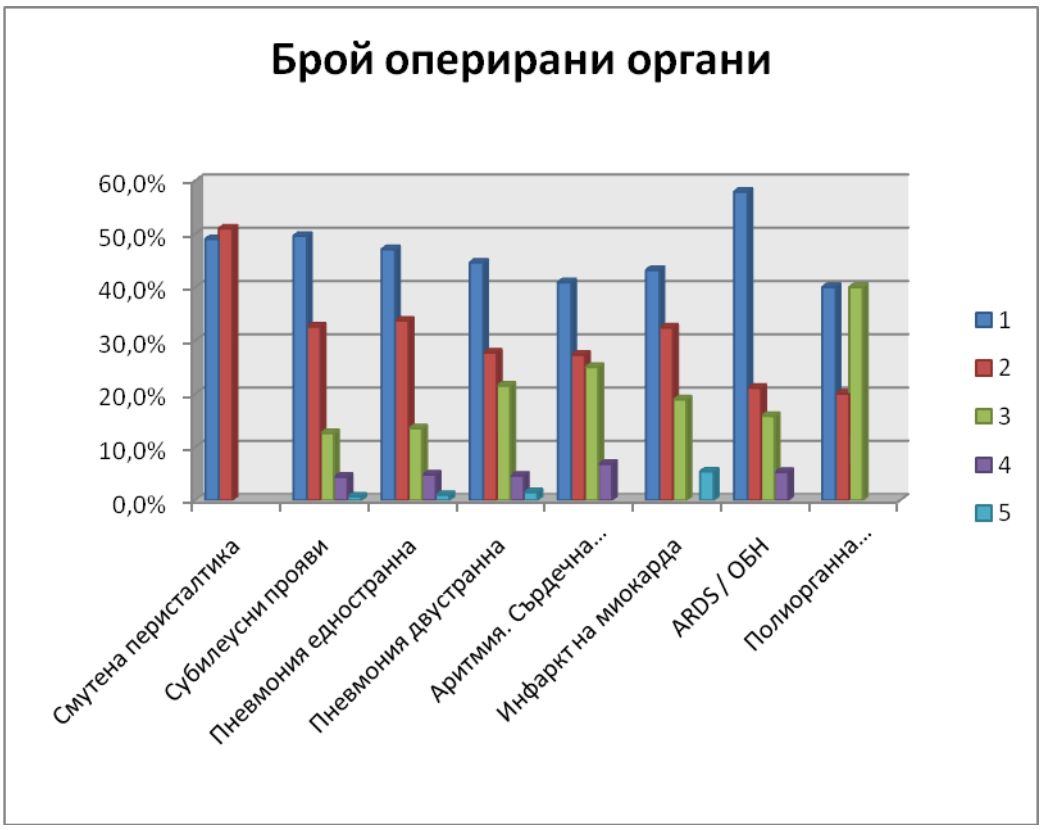
1.1.1. В направеното проучване беше извършен корелационен анализ на различните прояви на усложнения в следствие на ПОП и тежестта на оперативната интервенция.

Под тежест на интервенцията се взе предвид броят на оперативните намеси и оперираните органи в хода на една оперативна интервенция. Получените резултати от анализа показват Гаусово разпределение на усложненията спрямо различните групи. Това потвърждава нулевата хипотеза – видно е от Таблица №20 и Графика №27 **няма връзка между броя оперирани органи и респективно тежестта на оперативната интервенция и появата на ПОП**.

p-value of χ^2 - 0.621 и съответно за p-value of Крамер-V 0.122 /коефициент ета/ - следователно се потвърждава нулевата хипотеза.

	Брой оперирани органи				
	1	2	3	4	5
Смутена перисталтика	49,0%	51,0%			
Субилеусни прояви	49,6%	32,6%	12,6%	4,4%	0,7%
Пневмония едностранна	47,1%	33,7%	13,5%	4,8%	1,0%
Пневмония двустранна	44,6%	27,7%	21,5%	4,6%	1,5%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност	40,9%	27,3%	25,0%	6,8%	
Инфаркт на миокарда	43,2%	32,4%	18,9%		5,4%
ARDS / ОБН	57,9%	21,1%	15,8%	5,3%	
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис	40,0%	20,0%	40,0%		

Таблица 26 Усложнения при ПОП спрямо тежеста на оперативната намеса



Графика 39 Усложнение при ПОП спрямо броя оперирани органи при оперативната намеса

1.1.2. Корелационен анализ на усложненията спрямо вида на оперативната намеса

При извършеното ретроспективно проучване се направи корелалционен анализ на получените видове усложнения при поява на ПОП и вида на оперативната намеса. Корелацията се извърши както спрямо органа, върху който бе оперативната намеса, така и спрямо вида на оперативната интервенция върху този конкретен орган. Използва се групирането на оперативните намеси по **анатомичен принцип** и така се офомиха **7 групи**.

1.1.2.1. Корелационен анализ при намеси върху жлъчния мехур и жлъчни пътища.

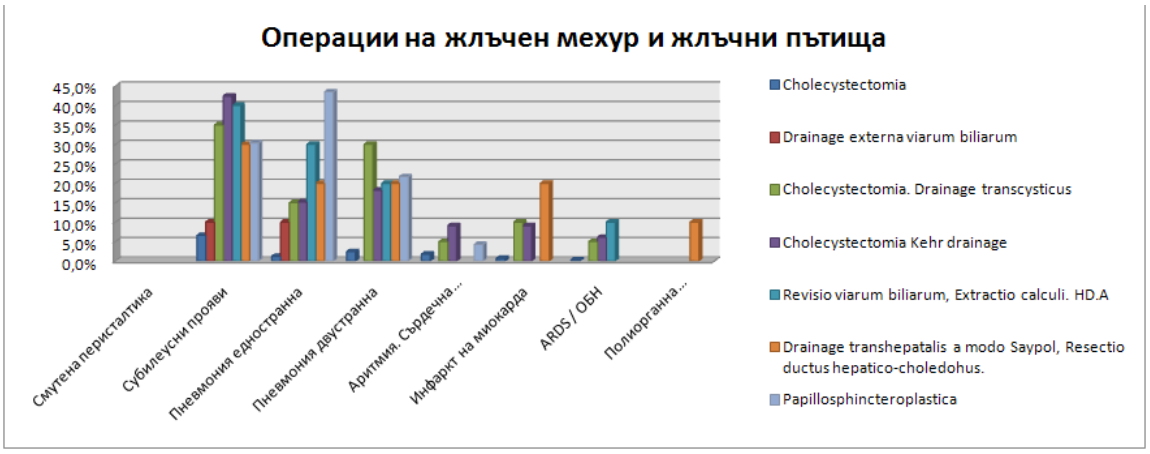
При представения анализ на Таблица №27 и Графика №40 се вижда, че холецисектомията като самостоятелна интервенция рядко дава усложнения в следствие на ПОП. В най-голяма степен при поява на ПОП дават изява субилеусните прояви и смутената перисталтика – в 6.6% от случаите. По-тежките по вид усложнения са изключително редки като най-голям процент са тези от страна на белия дроб – пневмония – 2.4%. При комбинация от холецистектомия и дрениране на жлъчното дърво се наблюдава тенденция за увеличване на усложненията в следствие на ПОП. Дори разликата в типа на дренирането, било то транцистичен дренаж или Кер дренаж, има значение. При трансцистичното дрениране субилеусните прояви са 35% за сметка на 42.4% при Кер дренажът. Едностранните пневмонични изменения не дават сериозна разлика - 15% трансцистичен дренаж спрямо 15.2% Кер дренаж. Тежките двустранни пневмонични засягания дават превес на трансцистичния дренаж - 30.0% спрямо 18.2% Кер дренаж. В категорията на сърдечно-съдовите усложнения, аритмиите се наблюдават по-често при Кер дрениране – 9.1% срещу 5.0% за трансцистичния дренаж. Като тежко усложнение от страна на ССС острият миокарден инфаркт е представен в почти еднакви проценти при двете техники – 10.0% за трансцистичния дренаж и 9.1% за Кер дренирането.

Таблица №27 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху жлъчния мехур и жлъчни пътища.

	Операции върху жлъчен мехур и жлъчни пътища						
	Cholecystectomia	Drainage externa viarum biliarum	Cholecystectomia. Drainage transcysticus	Cholecystectomia Kehr drainage	Revisio viarum biliarum, Extractio calculi. HD A	Drainage transhepatalis a modo Saypol, Resectio ductus hepatico-choledohus.	Papillosphincteroplastica Revisio viarum biliarum, Extractio calculi.
Смутена перисталтика							
Субилеусни прояви	6,6%	10,0%	35,0%	42,4%	40,0%	30,0%	30,4%
Пневмония едностранна	1,2%	10,0%	15,0%	15,2%	30,0%	20,0%	43,5%
Пневмония двустранна	2,4%		30,0%	18,2%	20,0%	20,0%	21,7%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност	1,8%		5,0%	9,1%			4,3%
Инфаркт на миокарда	0,7%		10,0%	9,1%		20,0%	
ARDS / ОБН	0,3%		5,0%	6,1%	10,0%		
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис						10,0%	

Направи се сравнение на усложненията при ревизията на жлъчните пътища, придружена с отстраняване на калкули и последвала Холедоху-дуоденостомия /HDA/ или от папилосфинктеропластика.

При тези две техники субилеусните прояви се проявиха в 40.0% за HDA спрямо 30.4% за папилосфинктеропластиката /PSP/. Едностранните пневмонични изменения бяха намерени в 30% HDA срещу 43.5% PSP. Двустранната пневмония има лек превес в групата на PSP 21.7% спрямо групата на HDA -20%. В групата на PSP се наблюдаваха 4.3% аритмии и пристъпно предсърдно мъждене като усложнение. Такива не се намериха при изследваната група на HDA. По отношение на тежките усложнения не се намериха случаи в групата на PSP, но в HDA групата се намери 10% асоцииране с усложнения като ARDS, ОБН и чернодробна недостатъчност. При големите оперативни намеси върху жлъчното дърво като резекция на дуктус хепатикус и дуктус холедосхус, както и дренирането на жлъчните пътища с трансхепатално преведени дренажи се наблюдаваше разпределение на усложненията в следния порядък: субилеусни прояви в 30%, пневмоничните усложнения бяха в 40% от случаите, миокарден инфаркт се наблюдава при 20%, а тежки усложнения като полиорганна недостатъчност - в 10% .



Графика 40 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху жлъчния мехур и жлъчни пътища.

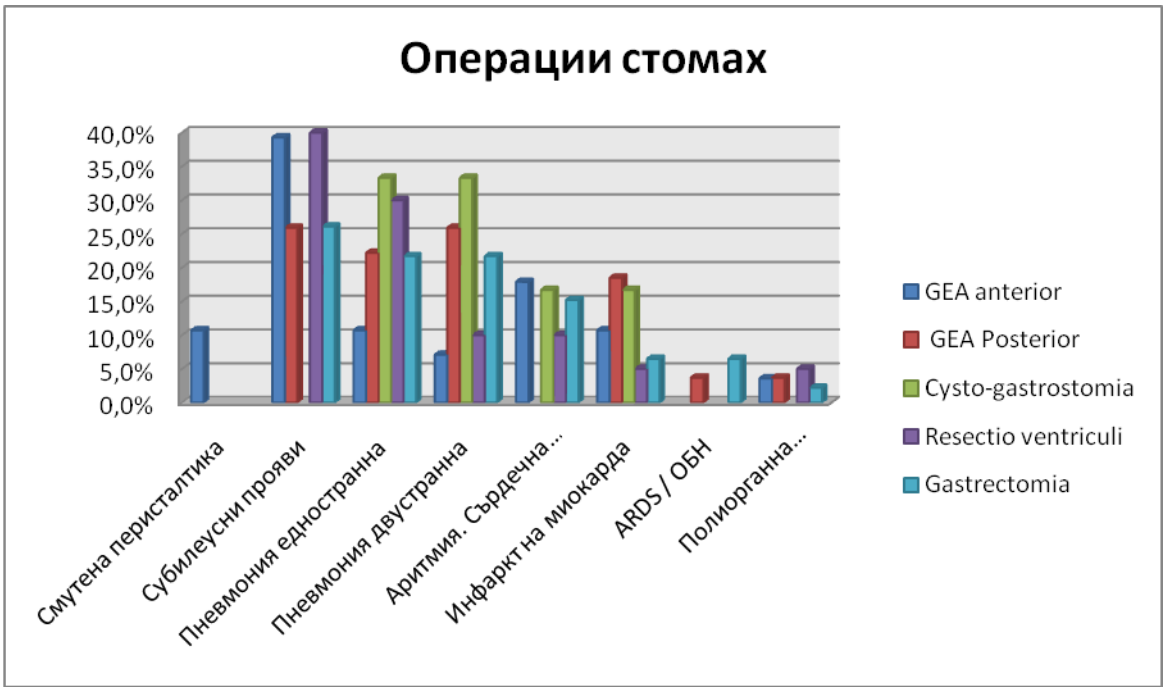
1.1.1.1. Корелационен анализ при намеси върху стомаха

	Операции стомах				
	GEA anterior	GEA Posterior. Funduplicatio	Cysto-gastrostomia. Pyloroplastica.	Resectio ventriculi	Gastrectomia
Смутена перисталтика	10,7%				
Субилеусни прояви	39,3%	25,9%		40,0%	26,1%
Пневмония едностранна	10,7%	22,2%	33,3%	30,0%	21,7%
Пневмония двустранна	7,1%	25,9%	33,3%	10,0%	21,7%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност	17,9%		16,7%	10,0%	15,2%
Инфаркт на миокарда	10,7%	18,5%	16,7%	5,0%	6,5%
ARDS / ОБН		3,7%			6,5%
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис	3,6%	3,7%		5,0%	2,2%

Таблица 28 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху стомаха

На Графика №41 и Таблица №28 са представени данните от проведения корелационен анализ на усложненията в следствие на ПОП при предна гасро-ентеростомия в сравнение със задната гасторентеростимия по Хакер. Също така се направи и корелационен сравнителен анализ на усложненията, настъпили в следствие на ПОП при Гастректомия и резекция на стомаха. От тях се установи, че оперативни намери като GEA a modo Hacker и Finduplicatio при ПОП дават еднотипни усложнения, разпределени в еднакво процентно съотношение. Същата взаимовръзка се намери и при операциите като Gysto-gastrostomia и няколко вида пилоропластика. При GAE anterior се намериха субилеусни прояви в 39.3% спрямо 25.9% при GEA a modo Hacker. Пневмоничните усложнения показаха превес в групата на задната GEA – 48.1% за сметка на 17.8% при GEA anterior. Усложненията от страна на ССС при предно GEA бяха 28.6% като инфарктът на миокарда бе с честота 10.7%. При групата на задната GEA остър миокарден инфаркт се наблюдава в 18.5%. Тежките усложнения като полиорганна недостатъчност и ARDS бяха разпределени в почти равни съотношения 3.6% - GEA anterior и 3.7% GEA a modo Hacker.

При стомашната резекция и гастректомията процентите на субилеусни прояви бяха в по–голяма честота за сметка на резекциите на стомаха – 40.0% срещу 26.1% за гастректомията. Белодробните усложнения по типа пневмония бяха почти по равно разпределени – 40% при стомашните резекции и 43.2% при гастректомиите. От страна на ССС – аритмия и сърдечна недостатъчност в 10% за стомашните резекции и 15.2% - при гастректомиите. Миокардният инфарк бе с честота почти еднакво разпределена - 5.0% при стомашните резекции и 6.5% при гастректомия. Тежките усложнения като полиорганна недостатъчност обаче показаха повишен превес от страна на стомашните резекции – 5.0% за сметка на 2.2% при гастректомиите. Интерес представляват данните за усложнения при пилоропластиките и кистогастростомиите – белодробните усложнения по типа пневмония са 66.6%, превишаващи резултатите при всички останали описани интервенции. Друга голяма група усложнения при тях са тези от страна на ССС - 33.4%.



Графика 41 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху стомах

1.1.1.1. Корелационен анализ при намеси върху панкреас

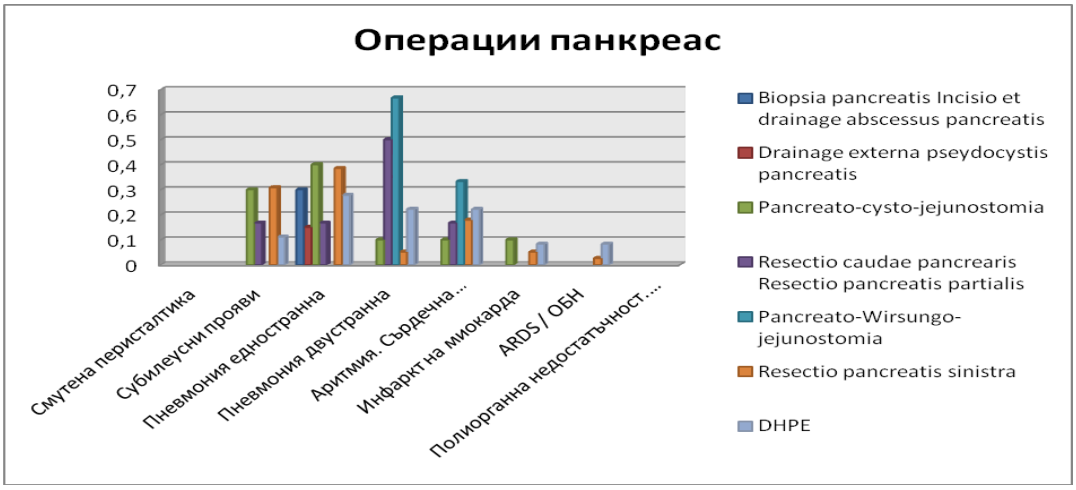
	Операции панкреас						
	Biopsia pancreatis Incisio et drainage abscessus pancreatis	Drainage externa pseydocystis pancreatis	Pancreato-cysto-jejunostomia	Resectio caudae pancrearis	Pancreato-Wirsungo-jejunostomia	Resectio pancreatis sinistra	DHPE
Смутена перисталтика							
Субилеусни прояви			30,0%	16,7%		30,8%	11,1%
Пневмония едностранна	30,0%	15,0%	40,0%	16,7%		38,5%	27,8%
Пневмония двустранна			10,0%	50,0%	66,7%	5,1%	22,2%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност			10,0%	16,7%	33,3%	17,9%	22,2%
Инфаркт на миокарда			10,0%			5,1%	8,3%
ARDS / ОБН						2,6%	8,3%
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис							

Таблица 29 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху панкреас

При операците на панкреас, от представените Таблица №29 и Графика №42, се вижда зависимост леките оперативни намеси в тази област да протичат с относително малък процент на усложнения от ПОП – биопсията на панкреаса и дренажът на панкреатичен абсцес дават усложнения на ПОП в 30% - изразяващи се в едностранна пневмония.Външният дренаж на панкреатичните кисти, които се усложняват с появата и развитието на ПОП, се усложняват също с развитие на пневмонични изменения в белия дроб в 15% от случаите. При оперативни намеси като панкреато-кисто-йейюностомия субилеусни прояви се наблюдават в 30% от случаите. Белодробните усложнения са представени с пневмонични усложнения с общ процент - 50% от всички усложнения. В 20% ПОП при тези оперативни интервенции се съчетава с усложнения от страна на ССС, от които 10% аритмии и ППМ и 10% ОМИ. При панкреато-вирсунго-йейюностомията измененията също са само от страна на

белия дроб и ССС, но в далеч по–високи проценти: 66.7% двустранни пневмонични изменения и 33.3% аритмии, ППМ и сърдечна недостатъчност.

Резекцията на опашката на панкреаса се изявява основно в усложнения от страна на дихателната система – 66.7%. Този висок процент на усложнения лесно може да се обясни с наличето в опашката на панкреаса на голямо количество М2 компетентни имунни клетки, които при активиране опосредстват голяма алтерационна реакция дори и при минимални травматични увреди. [123] В останалите случаи в представеното проучване усложненията бяха 16.7% от страна на храносмилателната система – забавен пасаж, и от страна на ССС – аритмия и ППМ – 16.7%. При левите и десните резекции на панкреаса усложненията при възникнал ПОП са като следва: от храносмилателната система – 30.8% за левите резекции срещу 11.1% при дуоденохемипанкреатектомиите. При белодробните промени левите резекции се проявяват в едностранна пневмония в 38.5% и с двустранно засягане на белия дроб в 5.1%. При ДХПЕ 27.8% - едностранна пневмония и 22.2% двустранни промени. ССС – леви резекции – 17.9% аритмии и ППМ и ОМИ в 5.1% от случаите. При десните панкреатични резекции 22.2% ППМ и аритмия и ОМИ в 8.3%. Интересна разлика се вижда при сравняване на тежките усложнения като появата на ARDS, чернодробна недостатъчност и ОБН при левите резекции – 2.6%, а при десните резекции - 8.3%.



Графика 42 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху панкреас

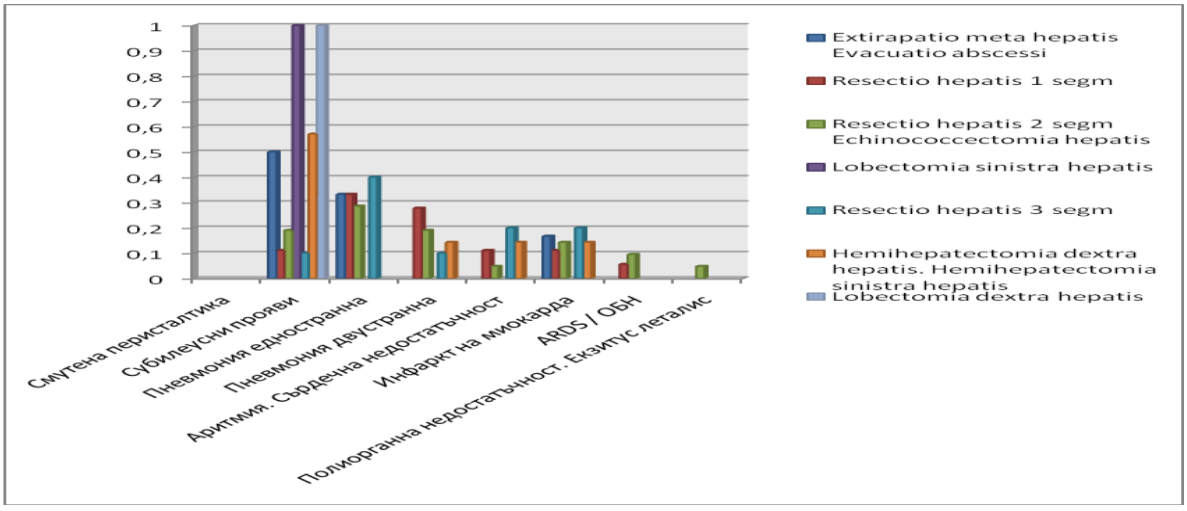
1.1.1.2. Корелационен анализ при намеси върху черен дроб

	Операции черен дроб						
	Extirapatio meta hepatis Evacuatio abscessi	Resectio hepatis 1 segm	Resectio hepatis 2 segm Echinococcectomia hepatis	Lobectomia sinistra hepatis	Resectio hepatis 3 segm	Hemihepatectomia dextra hepatis Hemihepatectomia sinistra hepatis	Lobectomia dextra hepatis
Смутена перисталтика							
Субилеусни прояви	50,0%	11,1%	19,0%	100,0%	10,0%	57,1%	100,0%
Пневмония едностранна	33,3%	33,3%	28,6%		40,0%		
Пневмония двустранна		27,8%	19,0%		10,0%	14,3%	
Аритмия. Сърдечна недостатъчност		11,1%	4,8%		20,0%	14,3%	
Инфаркт на миокарда	16,7%	11,1%	14,3%		20,0%	14,3%	
ARDS / ОБН		5,6%	9,5%				
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис			4,8%				

Таблица 30 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху черен дроб

При оперативните намеси в областта на черния дроб различните метастазектомии и екстирпации на вторични лезии, независимо от броя и обема на интервенцията, дават статистически еднакви и близки резултати с евакуациите на чернодробни абсцеси. Субилеусни прояви се наблюдават спрямо Графика № 43 и Таблица №30 в 50% , белодробни измения - в 33.3% и миокарден инфаркт - в 16.7%. Интерес представляват резултатите на усложненият при ПОП след ехинококцектомия – те съвпадат с усложненията при ПОП след бисегментектомия и за това са разгледани заедно. При сравняване на процента усложнения при моносегментектомии, бисегментектомии и трисегментектомии се установява следното: при усложненията от страна на храносмилателната систмема бисегментектомиите водят с 19.0% на фона на 11.1% при моносегментектомиите и 10.0% при резекция на три сегмента. При белодробните усложнения

моносегментектомиите водят с 61.1% , бисегмент. – 48.6%, трисегмент. – 50%. Усложненията от страна на ССС трисегментектомиите имат най-голямо представителство - 40%, а моносегмент – 22.2%, бисегмент – 19.1%. Интересен е фактът, че статистически от представената извадка тежки усложнения като ARDS, ОБН и полиорганна недостатъчност се проявяват при бисегментектомиите -14.3% и моносегментектомиите – 5.6%. На този фон от разнообразни усложнения лобектомия – дясна или лява се усложняват само със следоперативни субилеусни прояви. При хемихепатектомиите картината на усложненията е по-разнообразна – субилеус в 57.1%,пневмония в 14.3%,сърдечно-съдови усложнения в 28.6%, от които ОМИ в 14%. Много тежки усложнения при тези оперативни намеси не се наблюдават.



Графика 43 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху черен дроб

1.1.1.3. Оперативни намеси върху тънко и дебело черво

	Операции черва					
	Sutura intestini jejuni, Jejunostomia a modo Witzel	Anus praeter bistomialis	Resectio intestini tenue, Debridement.	Hemicolectomia dextra	Hemicolectomia sisnistra Resectio sigmae.	Amputatio recti a modo Miles; Colectomia subtotalis
Смутена перисталтика	6,0%					
Субилеусни прояви	36,0%	100,0%	55,6%	44,4%	37,5%	16,7%
Пневмония едностранна	20,0%		11,1%	5,6%	20,0%	16,7%
Пневмония двустранна	12,0%		11,1%	11,1%	10,0%	16,7%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност	12,0%		11,1%	11,1%	17,5%	8,3%
Инфаркт на миокарда	12,0%		11,1%	16,7%	10,0%	33,3%
ARDS / ОБН				5,6%	5,0%	8,3%
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис	2,0%			5,6%		

Таблица 31 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху тънко и дебело черво

В тази група са проследени усложненията на ПОП, които настъпват при разнообразните оперативни намеси върху тънките и дебелото черво – Графика №44 и Таблица №31.

- Тънкочревни намеси:

При леките оперативни намеси върху тънкото черво като сутура и извеждане на илеостома или йейюностома в най-голям процент са

В тази група са проследени усложненията на ПОП, които настъпват при разнообразните оперативни намеси върху тънките и дебелото черво – Графика №44 и Таблица №31.

- Тънкочревни намеси:

При леките оперативни намеси върху тънкото черво като сутура и извеждане на илеостома или йейюностома в най-голям процент са усложненията по типа на субилеус – 36%. При резекцията на тънкото черво тези усложнения са в значително по-голям процент - 55.6%. Интерес буди

фактът, че статистически по-леките оперативни намеси от по-горе споменатата група се асоциират по-често с белодробни усложнения – пневмония в 32%. Съотнесени към тези резултати, резекциите на тънкото черво се усложняват с пневмония само в 22.2%. При сърдечните усложнения лек превес отново имат леките тънкочревни оперативни намеси – 24.0%, а при резекциите 22.2%.

- Дебелочревни намеси:

При най-леките намеси като бистомиален анус претер ПОП се усложнява единствено със субилеусни прояви. Сравняването на дясната хемиколектомия с лявата хемиколектомия и резекцията на сигмовидното черво показват следното разпределение на усложненията:

Усложнения от страна на храносмилателния тракт - 44.4% при десностранните чревни резекции за сметка на 37.5% при левостранните. Белодробните оплаквания са по-характерни за левите резекции – пневмония в 30%, срещу 16.6% при десните хемиколектомии. ССС – показва еднакво разпределения на усложненията по този показател, но ОМИ е по-чест при десните хемиколектомии – 16.7%, за сметка на 10.0% при левите. Тежките усложнения са без съществена разлика в разпределението – 5.6% за десните спрямо 5% за левите хемиколектомии.

Ампутацията на ректума по Маилс представя Гаусово разпределение на усложненията в следствие на настъпил ПОП. Интерес прави високият процент на ССС усложнения и по-конкретно ОМИ, който се проявява в 33.3%. Тежките усложнения при тази оперативна намеса също с по-високо застъпени сравнено с отаналите оперативни намеси – ARDS и ОБН – в 8.3%.

Графика 44 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху тънко и дебело черво

1.1.1.4. Оперативни намеси върху орагни разположни извън перитонеалната кухина или разположени анатомично далече от панкреаса.

	Операции далечно разположени спрямо панкреаса органи			
	Evacuatio abscessi; Laparotomia explorativa	Plastica parietis abdominis cum Mesh	Cytoreductio tymoris	Extirpatio Tu retroperitonealis, Lymphodisectio; Hysterectomia
Смутена перисталтика				
Субилеусни прояви	66,7%	25,0%	100,0%	35,3%
Пневмония едностранна		12,5%		35,3%
Пневмония двустранна		12,5%		11,8%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност	33,3%			5,9%
Инфаркт на миокарда		25,0%		11,8%
ARDS / ОБН		25,0%		
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис				

Таблица 32 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху орагни разположни извън перитонеалната кухина или разположени анатомично далече от панкреаса

В тази разнородна група се представят резултати за оперативни намеси върху органи, разположени анатомично на голямо разстояние от задстомашната жлеза или намеси, нямащи пряка или близка връзка с нея – Графика №45 и

Таблица №32. В цялата група се наблюдава нормално Гаусово разпределение на усложненията. При евакуация на интраабдоминални абсцеси или експлоративни лапаротомии се наблюдава поява на ПОП и асоцииране му с два вида усложнения – субилеусни прояви в 66.7% и усложнения от страна на ССС- ППМ и аритмия – в 33.3% от случаите. При циторедукции на тумори в корема усложненията на ПОП са само по типа на субилеус във всички наблюдавани случаи на репрезентативната извадка. При тежки пластики на предната коремна стена усложненията на ПОП се разпределят в четири големи групи разпределени по равно процентно: - субилеусни 25%; белодробни – пневмония 25%, ОМИ – 25% и тежки – ARDS и ОБН, чернодроба недостатъчност – 25%. Екстирапции на ретроперитонеални тумори, парааортални лимфни дисекции и оперативни намеси върху женските полови органи в малкия таз, показват превес на белодробните усложнения – 47.1%. Субилеусните прояви 35.3% и ОМИ – 11.8%.

Графика 45 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху орагни разположни извън перитонеалната кухина или разположени анатомично далече от панкреаса

1.1.1.5. Оперативни намеси върху слезката

	Операции слезка			
	Echinococcus lienis. Cysta lienis	Haematoma lienis	Thrombocitopenia	Splenomegalia. Lymphoma lienis
Смутена перисталтика				
Субилеусни прояви	20,0%	29,2%	19,0%	12,5%
Пневмония едностранна	60,0%	25,0%	57,1%	50,0%
Пневмония двустранна	20,0%	16,7%	4,8%	25,0%
Аритмия. Сърдечна недостатъчност		15,3%	14,3%	
Инфаркт на миокарда		5,6%		12,5%
ARDS / ОБН		6,9%	4,8%	
Полиорганна недостатъчност. Екзитус леталис		1,4%		

Таблица 33 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху слезка

На Графика № 46 и Таблица № 33 са представени спленектомиите по повод на киста на слезката, било то проста непаразитарна или паразитарна – ехинококова, се асоциират с два вида усложнения при ПОП - субилеусни прояви в по-малък процент – 20% и пневмонични изменения – в 80% от случаите. При спленектомия по повод на тромбоцитопения белодробните усложнения са в 61.9%, а при спленомегалия 75.%. Най-нисък е процентът на белодробни усложнения при ПОП и спленектомия по повод на хематом на слезката – 41.7%. ССС усложнения са в най-висок процент при спленектомия по повод хематом на слезката – 20.9%, а ОМИ е 12.5% при спленектомиите по повод на лимфом на слезката и спленектомия. Тежки усложнения като ARDS, ОБН и полиорганна недостатъчност се наблюдават при спленектомия по повод на хематом – 8.3% и 4.8% при спленектомията по повод на тромбоцитопения.

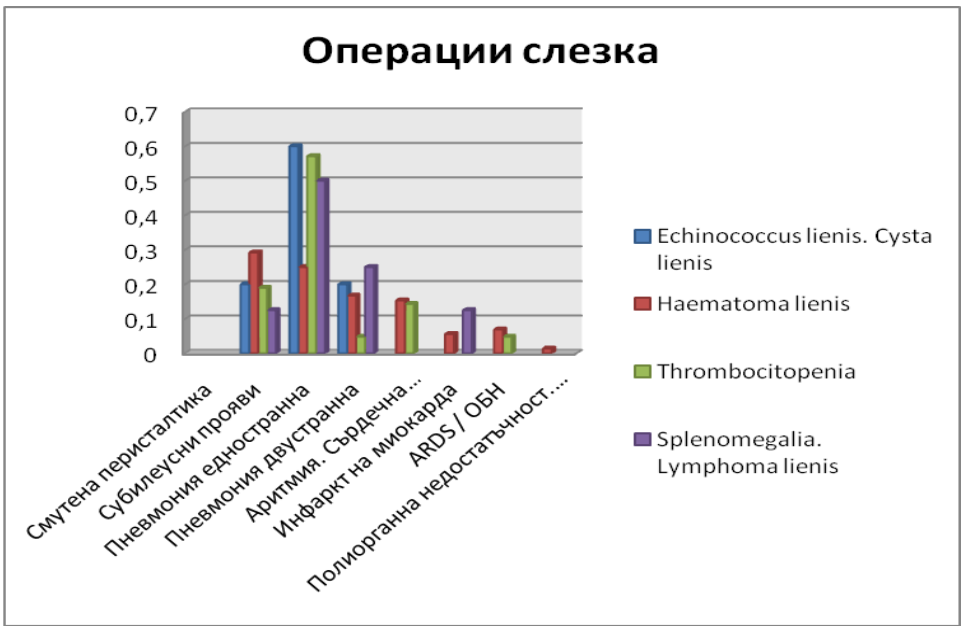


График 46 Корелационен анализ на усложненията на ПОП при намеси върху слезка

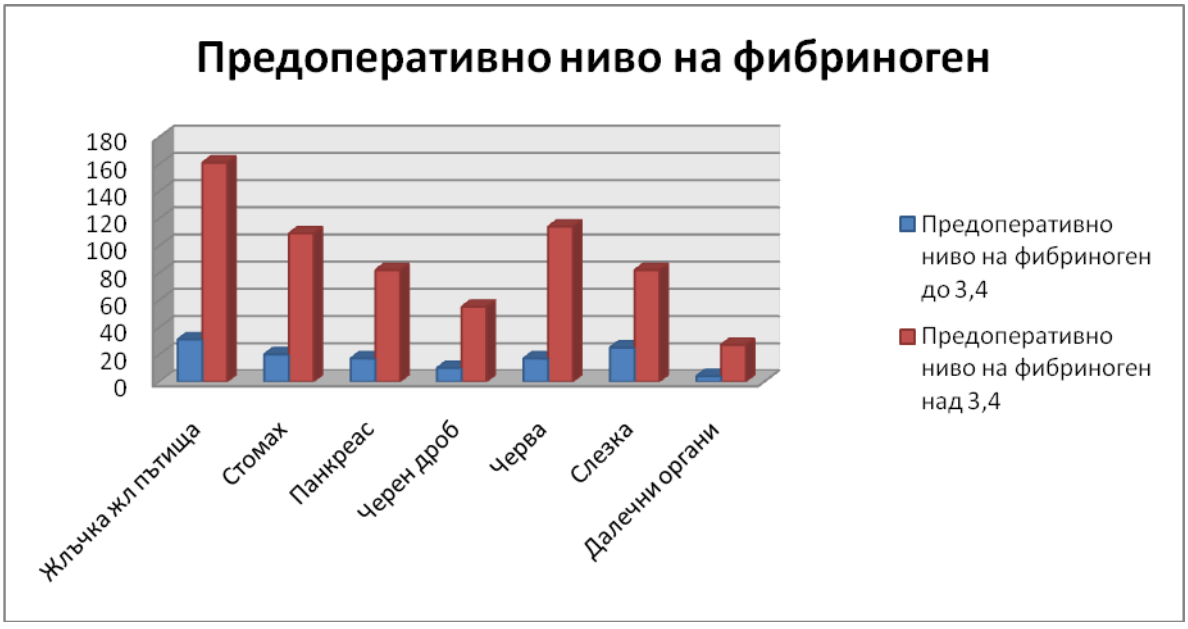
1.1.2. Ретроспективно корелационно проучване на стойностите на предоперативния Фибриноген и асоциирането му с появата на постоперативен остър панкреатит.

Ретроспективно бяха проучени стойностите на предоперативния фибриноген при 412 случая на ПОП. Установи се количествена зависимост – в **70%** стойностите на предоперативния фибриноген бяха **над нормата** при всички случаи с ПОП от репрезентативната извадка. Това доведе до извода, че има **пряка зависимост** между фибриногена и настъпващия ПОП. Чрез корелационен анализ се направи съотнясяне на стойностите на предоперативния фибриноген към честотата на поява на ПОП. **Установи се, че при наличие на фибриноген предоперативно над стойности от 3.4g/l има статистически доказано сигурно развитие на остър панкреатит в постоперативния период**. Поради това, че фибриногенът е количествена величина се направи крос анализ. Резултатите показаха пряка връзка между стойностите на фибринигена над 3.4g/l и развиващи се ПОП. Коефициента Ета = 0,829 доказва много силна статистическа свързаност на двете явления. Отхвърли се на нулевата хипотеза и се изведе заключението, че стойностите на предоперативния фибриноген са маркер за развитие на ПОП в следоперативния период. На представената таблица и графика се вижда разпределението по

стойности на предоперативния фибриноген спрямо различните органи, върху които са извършени оперативни намеси.

	Предоперативно ниво на фибриноген до 3,4	Предоперативно ниво на фибриноген над 3,4
Жлъчен мехур и жл пътища	31	161
Стомах	20	109
Панкреас	17	82
Черен дроб	10	55
Черва	17	114
Слезка	25	82
Далечни органи	4	27

Таблица 34 Стойности на фибриногена предоперативно при различните оперативни намеси



Графика 47 Предоперативни стойности на фибриногена при различните оперативни намеси

От Графика № 47 и Таблица № 34 се представя ясно превъзхождащата бройка случаи на увеличен над 3.4g/l предоперативен фибриноген.

1.2. Хиперамилаземия или Постоперативен панкреатит?

Според литературните данни мненията на авторите се разделят в световен мащаб на две големи контрапунктни групи.

Едните автори утвърждават тезата, че понятие като остър следоперативен панкреатит не съществува. Според тях има процес на следоперативно бенигнено повишаване на амилазата. То е преходно и преминава в следващите няколко дни от появата му и не води до появата на свързани с него усложнения. При поява на усложнения в следоперативния период – те се считат за свързани с оперативната травма при извършената оперативна намеса. Терапия на усложненията се назначава едва след появата и доказването им.

Другата голяма група защитава тезата, че острият следоперативен панкреатит е тежко заболяване водещо след себе си разнообразна група от опасни усложнения, които в голям процент / между 45%- 65%/ могат да бъдат летални за пациентите. Авторите от тази група приемат, че съществува постоперативна хиперамилаземия, която протича бенигнено – без усложнения. Голяма част от тях застават зад тезата, че вяка хиперамилаземия може да премине в остър постоперативен панкреатит [116; 97], а той да активира след себе си „верижната реакция" на живото застрашаващи усложнения. Авторите от тази група препоръчват при отчитане на завишени нива на амилазата в следоперативния период веднага да се започне лечение както при остър панкреатит. При настъпване на усложнения в следствие панкреатита – те се третират спрямо вида им.

В световен мащаб стои въпросът **„Къде е границата между постоперативната хиперамилаземия и острият следоперативен панкреатит"?**. За да дадем отговор на този въпрос си поставихме за цел да намерим специфини маркери – биохимични и имунологични, които бележат

тази „граница”, които показват ясно ще се превърне ли хиперамилаземията в остър панкреатит или напротив. Използвайки опита на няколко световни проучвания, ние подбрахме два маркера бележещи началото на остро възпаление на панкреаса и един маркер доказващ подтискане на възпалителния отговор на молекулно ниво в макроорганизма. Тези избрани маркери са IL-6, IL-10 и CRP.

1.3. Проспективно проучване

В клиниката по Обща и Чернодробно-панкреатична Хирургия на УМБАЛ Александровска бяха проучени и проследени имунологично и биохимично всички случаи с повишено ниво на амилазата в следоперативния период. Проучването обхвана интервала Януари 2014 – Декември 2015 г.

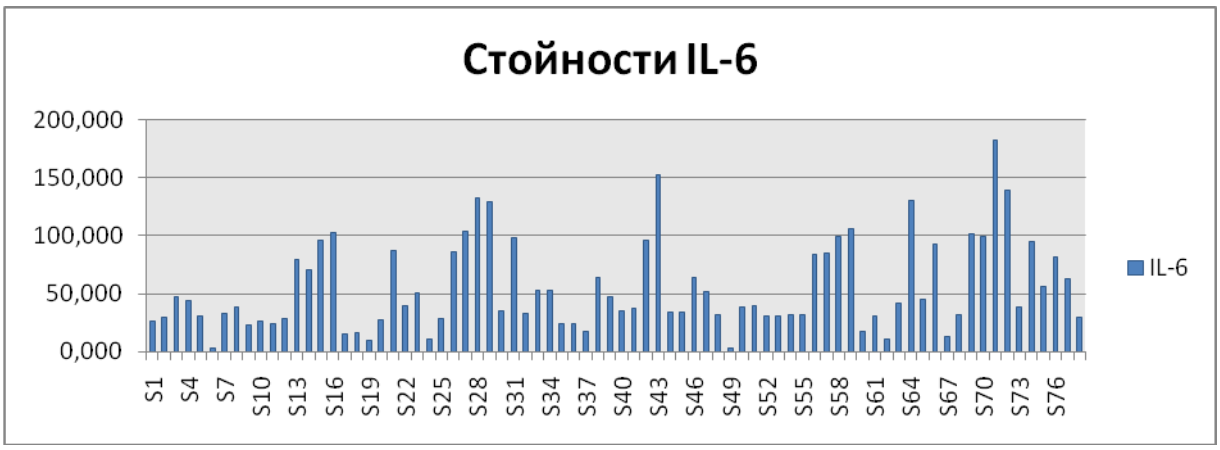
На случаен принцип се избраха независимо от вида на оперативната намеса, на която бяха подложени, всички пациенти, при които бяха отчетени завишени над горната граница на нормата нива на амилазата в следоперативния период. От всеки пациент бяха взети две стандартни епруветки кръв от периферна вена. Епруветките бяха тип SST /за серум с гел и клот активатор/ за отделяне на серум от формените елементи на кръвта. Двете епруветки бяха центрофугирани на ултрацентрофуга на 10 000 за 15 минути. Полученият като супернатанта серум беше разпределен в епруветки тип Епендорф 2мл и замразен веднага при температура до -82^{0}C. От всеки пациент бяха замразени по две епруветки със серум съответно за изследване на IL-6 и IL-10.

За изследването на интерлевкините бяха използвани ELISA кит-ове, даващи възможност за оценка серумните нива на IL-6 и IL-10 стандартно при 78 пациенти.

При спазване на всички установени норми и стандарти бяха изследвани нивата на IL-6 и IL-10 при пациентите.

На Графика № 48 са представени резултатите за IL-6 в pg/ml. От нея се вижда, че в болшинството случаи изследваният интерлевкин повишава

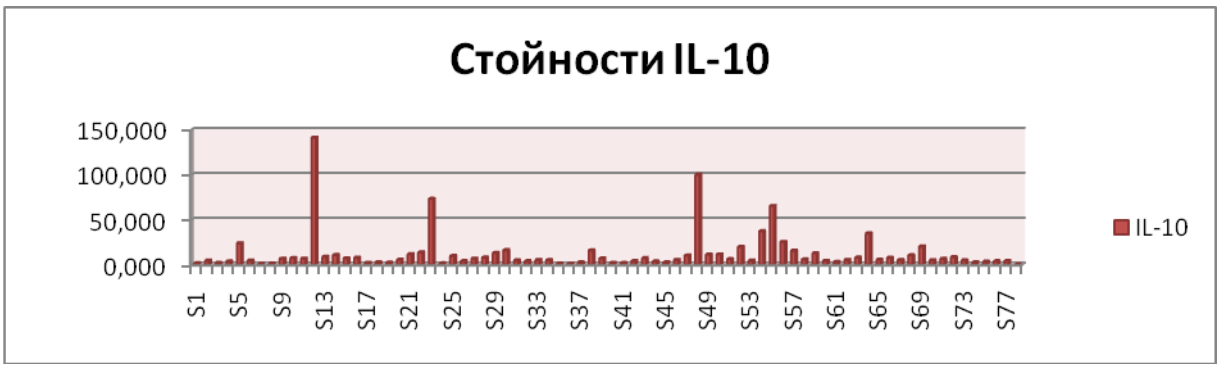
стойностите си високо над нормата. Нормални нива за IL-6 при изследване в серум с епруветка SST с клот активатор са – 00.0 – 12.7 pg/ml.



Графика 48 Стойности на IL-6

Само в седем случая нивата на IL-6 останаха в границата на нормата. При клиничното проследяване само в тези седем случая пациентите не развиха остър следоперативен панкреатит и не се появиха усложнения. При тях нивата на амилазата следваха модел на промяна във времето като описаният Клъстер 6. Останалите пациенти развиха различни по вид усложнения. Амилазата при тях следваше модели на промяна, които попаднаха в останалите клъстерни групи.

При изследване на IL-10 – Графика № 49 - маркиращ подтискане на възпалителния отговор в организма при изследваната гупа пациенти се установиха ексцесивно повишени нива при 10 случая. В останалите той оставаше нисък. Стойностите му се движеха в интервала 0.1pg/ml – 5.0 pg/ml. За IL-10 няма стандарно установен интервал на нормални стойности. При нормални индивиди IL-10 не може да бъде отчетен в плазмата. При патологични състояния нивата на IL-10 в плазмата зависят от типа на нарушението.



Графика 49 Стойности на IL-10

При проведеното проучване се установи, че при описаните всички случаи с установен IL-10 със завишени стойности – по-високи от съответните на IL-6 при същия пациент клинично се наблюдаваше само постоперативна хиперамилаземия и модел на амилазата по типа на Клъстер 6. Наблюдаваха се няколко случая, в които IL-6 беше завишен над нормата, но стойностите на IL-10 го превишаваха. В тези случаи също клинично не се установи развитие на остър постоперативен панкреатит, а само преходна хиперамилаземия. В останалите случаи – когато IL-6 бе с по-високи абсолютни стойности от IL-10 се наблюдаваха клинично развитие на ПОП и последващи различни по вид и форма на тежест усложнения, а амилазата следваше модел на промяна различен от тип Клъстер 6. На Графика № 50 са представени сравнително стойностите на IL-6 и IL-10 при всички пациенти. В ярко червено са маркирани случаите при които IL-10 е по-висок по стойност от IL-6.

Графика 50 на сравнителни стойности на IL-6 и IL-10

Формулира се работна хипотеза, че IL-6 и IL-10 имат пряко значение за развитието на постоперативния панкреатит, техните стойности са прогностичен фактор в ранния постоперативен период и маркират достоверно границата при кои пациенти ще се развие ПОП с разгърната пъстра картина на усложненията му, или следоперативния период ще бъде придружен с транзиторна постоперативна хиперамилаземия и без развитие на усложнения.

При така поставените цели и условия стойностите на изследваните интерлевкини се подложиха на статистическа обработка със софтуер SPSS v 23. Необходимо е да се провери съществува ли статистически значима разлика между нивото на даден интерлевкин (IL-6 и IL-10) при пациентите, развили ПОП, и тези с транзиторна хиперамилаземия. По същество това е вид проверка на статистическа хипотеза, която може да се потвърди или отхвърли с определена вероятност за сигурност.

H_0: Няма разлика между средните нива на интерлевкините IL-6 и IL-10 при пациентите, развили ПОП, и тези с транзиторна хиперамилаземия.

H_1: Има разлика между средните нива на интерлевкините IL-6 и IL-10 при болните и здравите пациенти. Както вече беше посочено, рискът за грешка с който ще бъде проверена хипотезата е 5%. За да се определи методът на проверка на хипотезата трябва да се провери изпълнени ли са двете условия за

приложение на параметричен метод за проверка. Тъй като интерлевкините са представени количествено, то трябва да бъде проверено единствено второто условие за нормалност на разпределението им. Това също е проверка на хипотеза, при която се залагат следните хипотези:

H_0: Разпределението на интерлевкините IL-6 и IL-10 е нормално.

H_1: Разпределението на интерлевкините IL-6 и IL-10 е различно от нормално.

TestsofNormality

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IL-6	.182	78	.000	.892	78	**.000**
IL-10	.304	78	.000	.467	78	**.000**

a. LillieforsSignificanceCorrection

Таблица 35 Статистически Тест за Нормалност на разпределението - Kolmogorov-Smirnov[a] и Shapiro-Wilk

Равнището на значимост Sig. и при двата теста е по-малко от заложения размер на грешката от 0,05, следователно за вярна се приема алтернативната хипотеза, която гласи, че разпределението на двата интерлевкина не е нормално. Този извод може да се твърди с вероятност за сигурност от 95%. След като едно от двете условия за приложение на параметричен метод не е изпълнено, за проверката ще се използва непараметричен метод. Тъй като става дума за проверка на разлика между две средни на две независими групи (1 – пациентите, развили ПОП и тези 2 - с транзиторна хиперамилаземия) то използвания метод за проверка ще бъде методът на Mann-Whitney

Group Statistics

	Статус	N	Mean	Std. Deviation	Std. ErrorMean
IL-6	Болни	71	58.3009	38.85991	4.61182
	Здрави	7	25.8449	17.19951	6.50080
IL-10	Болни	71	7.1695	6.27507	.74471
	Здрави	7	61.7014	48.90847	18.48566

Таблица 36 Статистическа обработка с метода на Mann-Whitney

Резултати от теста за разлика между пациентите, развили ПОП, и тези с транзиторна хиперамилаземия.

TestStatistics[a]

	IL-6	IL-10
Mann-Whitney U	123.000	56.500
Wilcoxon W	151.000	2612.500
Z	-2.194	-3.358
Asymp. Sig. (2-tailed)	**.028**	**.001**

a. GroupingVariable: Статус

Таблица 37 Статистическа разлика между пациентите рзвили ПОП и тези с ТХА

Резултатите от проверката на хипотезите показват, че равнището на значимост Sig. е по-малко от 0,05, което означава, че и при двете се приема за вярна алтернативната хипотеза.

С вероятност за сигурност от 95% може да се твърди, че има статистически значима разлика между пациентите развили ПОП, и тези с транзиторна хиперамилаземия при изследване на IL-6.

С вероятност за сигурност от 99% може да се твърди, че има статистически значима разлика между пациентите развили ПОП, и тези с транзиторна хиперамилаземия при изследване на IL-10.

Равнището на значимост при IL-10 е по-ниско от това на IL-6, което предполага, че IL-10 е по-достоверен показател за определяне на вероятността за поява на ПОП и неговия ход на развитие.

В последствие се създадоха хипотези за свързаност на двата имунологични маркера и техните стойности спрямо картината на ПОП и ТПА.

Измерването на връзката между двата интерлевкина може да се осъществи чрез корелационен анализ. Той представлява мярка за наличие на следствена връзка, бележи се с R и варира в граници от -1 до +1. Колкото по-близо е корелационният коефициент до +/- 1, толкова по-силна е връзката между двата показателя. Колкото по-близо е корелационният коефициент до 0, толкова по-слаба е връзката между тях[1]. Условно могат да се приемат следните граници:

0 <|R|< 0,3 – слаба корелация

0,3 <|R|< 0,5 – умерена корелация

0,5 <|R|< 0,7 – значителна корелация

0,7 <|R|< 0,9 – висока корелация

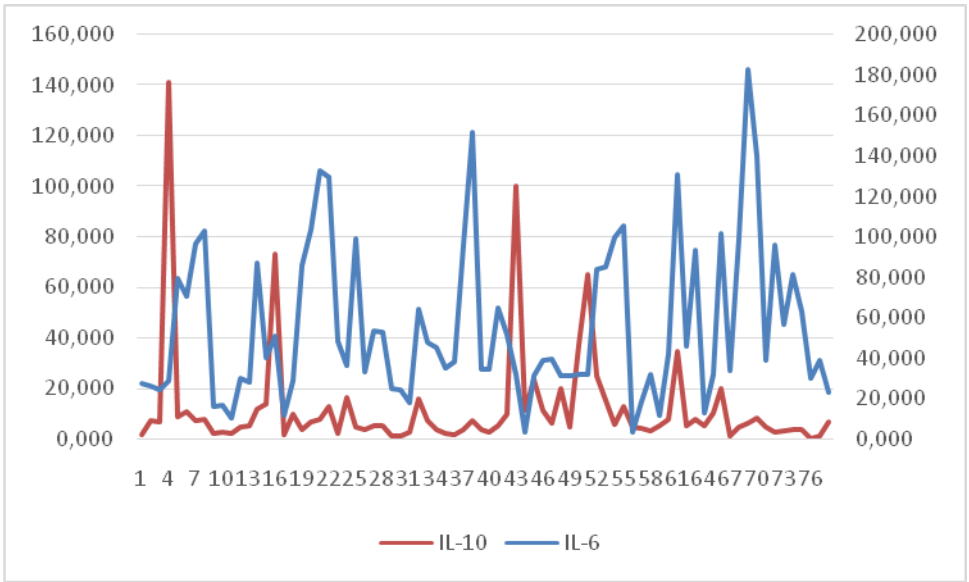
0,9 <|R|< 1,0 - много висока корелация

Корелация между двата интерлевкина:

Correlations

		IL-6	IL-10
IL-6	PearsonCorrelation	1	-.040
	Sig. (2-tailed)		.726
	N	78	78
IL-10	PearsonCorrelation	-.040	1
	Sig. (2-tailed)	**.726**	
	N	78	78

Таблица 38 Статистическа корелация между IL-6 и IL-10



Графика 51 Статистическа корелация между IL-6 и IL-10

Както и графично се вижда, липсва каквато и да е корелационна връзка между нивата на двата интерлевкина. Коефициентите на корелация са изключително ниски, но по-важното е, че не са статистически значими (Sig = 0,726 и е по-голямо от 0,05).

1.4. Обсъждане

Постоперативният панкреатит в наши дни все още представлява огромно предизвикалтелство пред лекарите от различните специалности поради разнообразната и многолика картина на усложненията, които води след себе си. В световен мащаб редица авторски колективи съобщават за различни техники и приоми, приложени в ранната диагностика и лечение на това коварно заболяване.

В Клиниката по Обща и Чернодробно – панкреатична хирургия за периода 2009–2014 г. бяха проучени 412 случая на възникване на остър следоперативенпанкреатит при различни операции. Годишната четота на поява на ПОП е между 4% и 9.3%, което съответства на докладваните литературни данни в световен мащаб. Според световните данни заболяването е еднакво разпределено по честота в двата пола, въпреки че се докладва за лек превес на женския пол. В нашето проучване съотношението мъже:жени е 1:1.25. От всички проучени случаи за проучения период 49.40% са мъже и 50.60% са жени. Възрастовият интервал на пациентите с възникнал ПОП е от 19 до 90 години, като се наблюдава пик във възрастовото рапределение около 5$^{-та}$ декада. Това се обяснява с високата честота на оперирани пациенти в тази възрастова група. Клиничната картина на постоперативния панкреатит е неспецифична и често е маскирана от оплакванията, дължащи се на предходната оперативна интервенция. Оплакванията са неспецифични, с общ характер, без да имат патогномоничност относно развиващия се панкреатит и последващите от него усложнения. Разпределението на пулът от пациенти с ПОП спрямо кръвногруповия маркер е неспецифично и следва нормалното рапределение на АВО кръвногрупови антигени в популацията. Най-голяма е групата на пациентите с „А” кръвна група – 42.41%, следвана от „0” – 34.70%, В – 14.70% и АВ – 8.19%. Разпределението на изследвата група пациенти спрямо Резус-фактор: Основната част от пациентите са Резус „+” – 49.40% и само 10.60% е делът на Резус „-” пациенти. Можем да направим извода, че

кръвногруповото разпределение и Резус–факторът не са специфични фактори определящи появата на ПОП в популацията пациенти.

В изследвания материал по-голямата част от пациентите, развили ПОП, са били подложени на повече от една оперативна интервенция в рамките на една оперативна намеса. Съотнесени спрямо броя случаи и честотата на появата на ПОП не се установи статистическа зависимост между броя оперирани органи в рамките на една интервенция и развитието на остър постоперативен панкреатит.

В проучената група пациенти попаднаха случаи с оперативни намеси върху различни органи в коремната кухина. За удобство те бяха разпределени в седем основни групи. Те са: оперативни намеси върху – 1/ жлъчния мехур и жлъчните пътища, 2/ стомах, 3/ панкреас, 4/черен дроб, 5/ тънки и дебели черва, 6/слезка, 7/ далечни операции. Група номер 7 включва всички операции върху органи, разположени анатомично далеч от панкреаса или анатомично без пряка връзка с него.

1/ При оперативните намеси върху жлъчния мехур и жлъчни пътища: честотата на поява на остър следоперативен панкреатит е следната: холецистектомиите – 16.42%; Холедохо-дуоденостомиите – 22.39%; Папилосфинктеропластиките – 17.91%. Холецистектомиите с трансцистичен дренаж - 10.45%. Холецистектомиите с Кер дренаж са 5.97%.

Прави впечатление значително по-малкият процент на панкреатит при поставянето на Кер дренаж, което нашето проучане обяснява с по-доброто дрениране на жлъчното дърво и намаляването на налягането в жлъчните канали. Също видимо от представените резултати е, че сложни и тежки оперативни нтервенции като резекции на хепатико-холедоха, бихепатико-йейюностомии са обвързани с появата на ПОП само в около 1.49%, т.е в изключително ниска честота. Последно представените факти се обясняват с използването на техниката на протектираната с протеза билео-дигестивна анастомоза, което е основно застъпен прием в оперативните техники на клиниката.

При холецистектомии Z'graggen K et al докладват появата на панкреатит при около 12.5% . [112], а Gloor et al. докладат - 47% честота на заболяването. Те изтъкват за основна причина наличието на слъдж, микролитиаза и стеноза на папилата. Tejedor et al. показват освен описаните причини за появата на ПОП също и инструменталните ятрогенни увреди на жлъчното дърво при неговите експлорации, липсата на адекватен дренаж, липсата на подсигуряване на жлъчния дренаж към храносмилателния тракт при билеодигестивни анастомози. Според авторите ниската честота на ПОП при тежки и големи по обем оперативни намеси върху пакреаса и билиарните канали се дължи на адекватно дрениране на жлъчното дърво.

Joseph et al докладват клинично проучване върху 547 пациенти, претърпели оперативни намеси на жлъчното дърво с ниска честота на поява на ПОП - 9.5%. Те извеждат позитивния ефект на интраоперативната холангиография за преценка на състоянието на жлъчното дърво. [115]

В КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска" – гр. София е изграден алгоритъм от мероприятия, задължителни при всяка оперативна интервенция върху жлъчния мехур и жлъчните пътища:

1. Експлорация на дуктус холедохус и проходимостта на папила дуодени с прекаран трансцистично нелатонов катетър.
2. Експлорация на папила дуодени трансхоледохално единствено с нелатонови катетри.
3. Задължително дрениране на жлъчните пътища след оперативни намеси в областта на жлъчния мехур и екстра хепаталните жлъчни пътища (ЕХЖП) при данни за повишено налягане и холестаза в билиарната система.
4. Използване на техниката на "per due" дренаж при извършване на билиодигестивни анастомози.

2/. Оперативни намеси върху стомаха.

В най-голям процент на поява на ПОП са случаите на тотална Гастректомия, придружена с D_2 лимфна дисекция – 47 случая или 36.72% от репрезентативната извадка. Съотнесено спрямо всички гастректомии за периода, процентът на ПОП след Гастректомия спада на 0.6%. След това по честота на развитие на ПОП се нареждат Предната Гастро-ентеростомия – 28 случая – 21.88%; Задната Гастро-ентеростомия – 14 случая – 10.94%; Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 10.16% от репрезентативната извадка. Съотнесени спрямо общата бройка на направените операции за периода, процентите се променят, както следва: Предната Гастро-ентеростомия –0.3%; Задната Гастро-ентеростомия – 0.1%; Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 0.1% . В своето проучаване I-Ming Kuo et al[87] описват случаи на остър панкреатит след Гастректомия - около 33.2%. Авторите изтъкват следните причини - 1/ директна травма върху паренхима на панкреаса и нарушаване на микроциркулацията му; 2/ ятрогенна оклузия на папилата дуодени при ниско и несигурно затваряне на дуоденалния чукан; 3/ спазъм на папилата; 4/ повишено дуоденално налягане.

При тотална Гастректомия в Клиниката по Обща и Чернодробно-поанкреатична хирургия се използва задължителен алгоритъм, осигуряващ атравматичност по отношение на задстомашната жлеза:

1. оментектомия с разединяване на lig. gastrocolicum- намалява рискът от директно травмиране на панкреатичния паренхим дори и при разширена лимфна дисекция в областта на жлезата.[88, 89] В своето проучване Bo T et al[89] описват като недостатък недобрия достъп до пакреаса и тълкуването му като причина за оперативна травма и появата на ПОП.

2. Във всички случаи с несигурно затваряне на дуоденума и риск от ятрогенна оклузия на папилата се извършва холецистектомия. Катетаризация на жлъчния проток през дуктус цистикус и директна визуализация на папила дуодени.[90,91] Lubianskiĭ et al описват спазъма, обструкцията и маханичната

деформация на папила дуодени като основна причина за появата на ПОП при 40.8% от пациентите след Гастректомия.

3. Фиксиране на катетър в дуктус холедосхус, прекаран трансцистично. Подсигурявайки намалено налягане на жлъчката в дуктус холедосхус. K. Vasiliadis et al описват случаи с късна инсуфициенция на дуоденалния чукан. Един от методите, който използват, е дренирането на жлъчката с билиарен катетър за намаляване на интрадуоденалното налягане.

4. Използва се омега тип реконструкция на гастроинтестиналния пасаж с ръчно или стаплер направена двуетажна ентеро–ентеро-стомия по метода на Браун. Заедно с това назогастричната сонда се прекарва последователно през езофаго-йейюностомията и през еферентната бримка се фиксира дълбоко на около 20 см. под Брауновата анастомоза в тънкото черво. Чрез използвания прием се постигат две основни цели - 1). Пасажът на секретираните през ранния постоперативен период секрети от ГИТ се канализира през отворената еферентна бримка поради стоящата в нея тръба на НГС; 2). Прекараната дълбоко в тънкото черво НГС позволява ранното захранване на пациента – още на втори-трети постоперативен ден, бързото възстановяване на перисталтиката и нормалния чревен пасаж. Преимущество на дълбоко поставената НГС е и отпадането на оперативно извеждане на хранителна йейюностома. Това само по себе си елеминира риска от постоперативни течове и инсуфициенция на мястото на извеждането на стомата.[93] Kim HJ et al описват случаи на синдром на аферентната бримка след Гастректомия. Като основна техника за лечение на такива случаи те предлагат поставянето на НГС дълбоко през езофаго-йейюностомията и подлежащата браунова анастомоза.

Стомашни резекции и Гастро-ентеро стомии - Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 10.16% възникване на ПОП. Съотнесени спрямо общата бройка на направените операции за периода, процентите се променят както следва: Предната Гастро-ентеростомия –0.3%; Задната Гастро-ентеростомия – 0.1%; Субтоталната резекция на стомаха – 13 случая – 0.1%. При

ретроспективно проучване, обхванало 123 пациенти за период от девет години, Marcin et al[94] описват появата на ПОП при 3.25% от случаите. При описаната оперативна техника Marcin et al[94] използват за възстановяване на интестиналния пасаж с гастро–йейюностомия по типа на Крьонлайн-Балфур и под нея на ентеро-ентеростомия по Браун. Авторите отдават високата честота на заболяването в тяхното проучване на периоперативна директна травма на панкреатичната жлеза.

При извършването на стомашна резекция в КОЧПХ на УМБАЛ „Алкександровка" спазваме следните правила:

1. Възстановяване на чревния пасаж при стомашна резекция с омега тип гастро-ентеростомия по типа на Хофмайстер – Финстерер – осигуряваща по-физиологичен хранителен пасаж на храната към тънкото черво/намален риск от Дъмпинг синдром/.

2. Поставяне на НГС в кухината на стомашния остатък, гарантирайки по този начин евакуирането на стомашните секрети и осигуряване на достатъчен период на покой на лигавицата на анастомозата, за да зарасне.

3. Бавно и постепенно захранване.

4. Задължителна оментектомия – предпазваща от последващо развитие на адхезии, бридове и епиплоити.

5. В случаите с ретроколично подведена тънкочревна бримка – задължително извеждане на гастро ентеростомията извън бурса оменталис.6/ При съмнително по повод компететността на сутурата - затваряне на дуоденалния чукан –холецистектомия и фиксиране на катетър в дуктус холедосхус, прекаран трансцистично - подсигурява намалено налягане на жлъчката в дуктус холедосхус и респективно в дуоденалния чукан.[92] Визуализира се папила дуодени, за да не бъде прошита при затварянето на дуоденума.

3/. Оперативни намеси върху панкреаса

Най – често ПОП при оперативни интервенции върху панкреаса настъпва при левите резекции - Hemiresectio pancreatis sinistra –38.78% и Resectio caudae pancreatis –7.14%.

При десните резекции разпределелението е като следва: DHPE a modo Whipple и DHPE Traverso-Longmire –33.67% и 3.06%. Спрямо общия брой операции от съответните видове за проучения период процентите се променят, както следва - Hemiresectio pancreatis sinistra и Resectio caudae pancreatis 4.5% и DHPE a modo Whipple et DHPE T-L – 3.6%. В своето проучване на Kriger et al.[95] цитират появата на ПОП при десните панкреатични резекции в размер на около 8-10%. При левите процентът при различните автори варира от 1.9 до 50%. Като основни причини за високия процент на усложнението авторите изтъкват:

1. Директна травма върху паренхима на панкреаса и нарушаване на целостта на съдовете, кръвоснабдяващи панкреатичния остатък;

2. Не добро хранене на панкреато-йейоноанастомозата или разяждане на анастомозата от панкреатичните ензими;

3.Формиране на панкреатична фистула в областта на панкреатичната анастомоза;

4. Развитие на панкреатити на панкреатичния остатък;

5. Изтичане на панкреатичен сок от панкреатичната резекционна повърхност.

Сравнително ниските резултати на ПОП в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София се обясняват с приетия протокол от оперативни техники при оперативни интервенции на панкреаса:

1. Широко отваряне на бурса оменталис – опосредено чрез оментектомия с премахване на lig. gastrocolicum– даващ визуален контрол над целия панкреас и съдовите структури, прилежащи към него;

2. Прерязване на панкреатичния паренхим максимално атравматично със скалпел или с линеен маханичен ушивател;

3. Обшиване на резекционната панкреатична повърхност с атравматични п-образни шевове, протектираща я от кървене и изтичане на панкреатичен сок; [96]

4. Извършване на възстановителния етап при десностранните резекции на панкреаса като панкреатичната и хранителната анастомози се извършват на различни тънкочревни бримки и задължителна дистална браунова анастомоза между описаните бримки;

5. Протезно протектирана анастомоза: поставяне на катетър в дуктус Вирсунгианус фиксиран с резорбируем конец – drainage "perdue" и извършване на анастомозата по типа на панкреато-Вирсунго-йейюностомия.

4/. Оперативни намеси върху черния дроб

В най-голям процент са постоперативните панкреатити при моносегментните атипични чернодробни резекции - 21, следвани от дву сегментните резекции - 9 и трисегментните резекции - 5, съответно в проценти това са 32.81% за моносегментните атипични резекции и респективно - 14.06% и 7.81% за дву- и трисегментните резекции. След тях по честота на възникване на ПОП се нареждат: Evacuatio abscesus hepatis - 7 случая и респективно 10.94% и Cystoresectio hepatis - 5 случая и 7.81%. Данните от извадката на проучването, съпоставени спрямо всичките извършени оперативни интервенции за периода, представят появата на ПОП след операции на черния дроб в значително ниски проценти. Съответно: 1.3% за чернодробните резекции и 0.402% за евакуациите на чернодробни абсцеси и 0.07% за Кисторезекциите на черния дроб.

В своето проучване Naoki et al[98] представят чернодробни резекции с извършен преди началото на резекцията маньовър на Прингъл и показват пряка връзка на времето на притискане и респективно васкуларна конгестия в порталната система спрямо развилия се след това ПОП . [99,100, 101.] Miyagawa et al[100], наблюдават и описват връзка между тежестта на ПОП и броя на сериите на перфузия – изхемия -реперфузия. Tocchi et al. описват механизъм на ПОП след

чернодробна резекция и изтъкват като причина настъпилото проникване на кръв и кръвни коагулуми в хепатобилиарната система. Резултатите при резекция на черния дроб в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска" – гр. София по повод на метастатични или първични злокачествени причини, чернодробна цироза или паразитарни кисти и абсцеси съвпадат с данните на авторите в световната литература. В клиниката са изведени няколко приома, които се спазват при всяка чернодробна резекция с цел намаляване на честотата на възникване на ПОП:

1. Преценка на необходимостта от прилагане на Прингъл прием.

2. Прилагане на Прингъл за не повече от 20 минути.

3. Едноетапно прилагане на приома на Прингъл. [98,100;]

4. Отпускане на приложената примка след обшиване на срезните повърхности на чернодробния паренхим – не позволява навлизане на кръв в жлъчното дърво и хемобилия;

5. Задължително дрениране на жлъчното дърво с поставяне на билиарен дренаж – трансцистичен или Кер дренаж.[101]

5/. Оперативни намеси при тънкочревни дебелочревни резекции

Най-често ПОП възниква в случаи на предни резекции на ректума и комбинираните резекции на ректума и колон сигмоидеум –18.31%, следвани от дясната хемиколектомия - 11.27%, лявата хемиколектомия - 9.86% и ампутацията на ректума по Маилс —и 9.15%. Честотата на възникване на ПОП при тънкочревните резекции е двойно по-малка – Resectio intestini tenuae – 5.63%. Съпоставени спрямо общата бройка на операциите за периода, процентите намаляват както следва: Resectio sigmae et recti – 3.4%, hemicolectomia dextra – 1.02%, hemicolectomia sinistra – 0.986%, Amputatio recti a

modo Miles – 0.735%. ПОП при тънкочревните резекции са само 0.02%. В проучване на група от 150 пациенти, претърпели колоректални операции Griffit et al., описват появата на ПОП при 18.7% от пациентите. Според Griffit et al. причината за появата на ПОП в домейна на колоректалната хирургия е тежката лимфна дисекция около магистралните съдове. Относно лигирането на артериите при резекции на дебелото черво Griffit et al., предлагат отделното лигиране на съответната артерия и прилежащат вена. Chun et al. описват 72 пациенти след колоректална хирургия като 34.7% от тях са развили хиперамилаземия след операцията. При описаното проучане Chun et al.[48] показват пряка връзка на постоперативната хиперамилаземия и следните причини:1/ Директна травма на панкреаса при лимфни дисекции; 2/ Обилна кръвозагуба интраоперативно; 3/ Интраоперативно кръвопреливане и преливане на кръвозаместителни високомолекулни колоидни разтвори; 4/ Хипертензия в чревния лумен.[103]

В своето проучване на механизма на ПОП при тънкочревни и дебелочревни резекции John Byrne et al.[103] изброяват следните причини:

1/Постоперативното повръщане създава налягане до 120 см. воден стълб. Наличното чревно съдържимо бива регургитирано към панкреаса.[103] 2/ Разтягането / раздуването на стените на дуоденума води до обструкция на сфинктера на Оди и рефлукса на активирани ензими обратно в панкреасната каналчеста система.[103] 3/ Когато налягането в панкреатичната система надвиши 35 см. воден стълб, се наблюдава ретроградeн ток на панкреатичния сок като панкреатичните секрети се дренират през венозната система.[103]

При дебелочревни и тънкочревни резекции в Клиника по Обща и Чернодробно панкреатична хирургия спазваме следните правила:

1. Щателна лимфна дисекция на локално и регионално ниво;

2. Представяне поотделно на артериалните и венозни структури, които подлежат на последващо лигиране и резекция в хода на оперативната интервенция;

3. Старание към минимизиране на кръвозагубата интраоперативно спрямо наличните случай и условия;

4. Задължително деберасиране интраоперативно на тънкото и дебелото черво;

5. Поставяне на назогастрична сонда за евакуация на стомашния и дуоденален секрет;

6. Поставяне на деберасираща и протективна илеостома по метода на Витцел: в случаи на субилеус/илеус и при тънкочревни резекции с илео-илеална анастомоза в близост до валвула Баухини.

6/. Оперативни намеси на слезката

Оперативните намеси поради патология на слезката с развит ПОП за описания период на проучването са 13.04%. Значително по-висока е честотата на спленектомиите, асоциирани с оперативна интервенция върху друг орган и развит следоперативен остър панкреатит. При операциите на стомах – 34.78%, при операциите на панкреас 30.43%. При операциите на тънките и дебели черва със спленектомия честотата на ПОП в изследвания материал е 13.04%. Chand et al[104] описват проучване на 92 случая на спленектомия по повод на хиперспленизъм. От тях 17% развиват ПОП. Като причина за появата на ПОП Chand et al. описват директната увреда върху панкреаса при спленектомията. Лигиране на артерия лиеналис в участък, от който излизат артерии, хранещи панкреаса като така се предизвиква панкреасна изхемия. K Kato et al.[105] описват появата на ПОП и изтъкват като основни причини директната травма на панкреса и лигиране на хранещи го съдове. При извършване на спленектомия в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София следваме установени правила, предпазващи ни от ятрогенни увреди върху панкреаса:

1. Широко отваряне на бурса оменталис за визуализиране на целия панкреас, А лиеналис и В лиеналис и съответно клоновете им, хранещи жлезата.

2. Лигиране на А лиеналис и В лиеналис в хилуса на слезката поотделно.

3. Интраоперативна верификация на позицията на опашката на панкреаса.

4. Задължителна перитонизация на ложето на слезката.

7/. Оперативни намеси на органи, разположени ретроперитонелано или анатомично далече от панкреаса

Това са операции, които са направени върху анатомично отдалечени от панкреаса органи или операции на органи, разположени извън перитонеалната кухина.

В най-голям процент ПОП се появява при операциите за екстирпация на ретроперитонеално разположени процеси – 56.0%. След това в най–голям процент са постоперативните панктреатити при пластиките на предната коремна стена - 12%. При екстирапция на ретроперитонеални формации Baniel et al[107]. демонстрират група от появата на ПОП при 43% от изследвата група. Burkey et al[108] при операции на ретроперитонеума, както и лимфни дисекции около големите съдове ПОП се развива при половината пациенти като авторите представят съдовата генеза на панкреатита като основен предизвикващ го феномен.[108] Badereddin et al също изтъкват съдовата генеза на настъпилия след операцията панкреатит. Jan J De Waele et al.[110] показват, че една от основните причини за появата на панкреатит при повечето патологии в коремната кухина е всъщност абдоминалната хипертензия. Lu Ke et al показват пряката зависимост между тежестта на интрабдоминалната хипертензия и развиващият се възпалителен процес в задстомашната жлеза. При операции от типа на разглежданата група в КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска” – гр. София прилагаме следния протокол от задължителни манипулации по време на операцията:

1. Задължително поставяне на интраперитомнеални и екстраперитонеални дренажи при операциите на ретроперитонеума за евакуиране натрупаните секрети и намаляващи коремното налягане.

2. Превантивна оментектомия за намаляване на обема на органите в коремната кухина.

3. Съдов контрол при експлорация и екстирпация на ретроперитонеални формации.

Изследване на модела на промяна на амилазата в постоперативния период

Редица автори изтъкват амилазата като най-сигурния и в повечето случаи единствен критерий за доказване на появата и развитието на ПОП.[117,118,119] макар амилазата да не е основният ензим, отговорен за настъпващите усложнения при развиващия се постоперативен панкреатит. Ензимите, довеждащи до тежките усложнения на развилия се остър постоперативен панкреатит, са протеазите, пептидазите и фосфолипазата. Тези ензими обаче не могат да се изследват пряко.[120]

В КОЧПХ на УМБАЛ „Александровска" – гр. София се проведе ретроспективно проучване на случаите на ПОП при операции в коремната област, обхващащо период от 7 години - 2009 г. – 2015 г. В изследваната група пациенти приехме работната теория, че стойностите на амилазата като величина не са пряко свързани с тежестта на настъпилите усложнения в следствие на панкреатита. Прие се, че моделът на промяна на нивата на амилазата във времето е пряко свързан с промяната на нивата на трипсина и фосфолипазата и в следствие на това - показателен и пряко свързан с настъпващите усложнения от развиващия се ПОП.

След извършен ретроспективен анализ на случаите и статистическа обработка на данните, се оформиха седем статистически значими групи**,** показващи различни модели на промяна на стойностите на амилазата. За изработване на моделите бях използвани първите шест проби на амилазата

постоперативно, които формират времеви интервал от 72 часа, в който настъпват основните усложнения.

След разпределянето на моделите на промяна на амилазата в седем клъстерни групи се установи предоминатното развитие на определен тип усложнения при определен модел на амилазата.

Усложнения в Първи клъстер

При този модел на промяна на амилазата в 15 % от описаните случаи се наблюдаваха усложнения от страна на храносмилателната система. При 20% от пациентите се наблюдаваха заедно или в комбинация едностранна пневмония и плеврален излив, а също и релакасации на диафрагмалните куполи. В същата група пациенти в 20 % се наблюдаваше пристъпно предсърдно мъждене. При 20% от пациентите се наблюдаваше развитие на двустранна пневмония с дихателна недостатъчност. При 15% - белодробен застой и сърдечна слабост на фона на сърдечна дилатация. При 15% се развиха тежки усложнения като хепато-ренален синдром, панкреато-ренален синдром и инфаркт на миокарда. При други 10% се появиха изкючително тежки усложениния като ARDS, остра бъбречна недостатъчност /ОБН/ или паралитичен илеус, което наложи релапаратомия. При 5% се наблюдаваха крайно тежки усложнения като хепатаргия, чернодробна недостатъчност, инсуфициенция на анастомозата и exitus letalis.

Усложнения във Втори клъстер

В 19.2% от описаните случаи се наблюдаваха отслабена перисталтика и забавен пасаж. При 11.5% едностранна пневмония и плеврален излив, а също и релакасации на диафрагмалните куполи. При 26% от пациентите имаше развитие на двустранна пневмония и дихателна недостатъчност. При 15.4% - белодробен застой и сърдечна слабост. При 15.4% се развиха тежки усложнения като хепато-ренален синдром, панкреато-ренален синдром и инфаркт на

миокарда. При други 11.5 % се появиха изкючително тежки усложениния като ARDS, ОБН или паралитичен илеус.

Усложнения в Трети клъстер

При този модел на промяна на амилазата усложненията бяха единствено от страна на дихателната и отчасти от страна на сърдечно-съдовата система. При всички пациенти в тази група се наблюдаваха еднотипни усложнения по типа на едностранна пневмония самостоятелно или в комбинация с плеврален излив, релаксация на диафрагмален купол или пристъпно предсърдно мъждене и аритмии.

Усложнения в Четвърти клъстер

При тази група описаните усложнения имаха Гаусово разпределение.

Отслабена перисталтика имаха 0.9% от пациентите. Забавен пасаж и развиваща се газова криза - при 35.3%. Пневмонични промени едностранно, плеврален излив, релаксация на диафрагмалните куполи едно- или двустранно и пристъпно аритмии имаше при 24.7%. Двустранна пневмония и тахиаритмия при 15.3%. Белодробен застой, сърдечна слабост и декомпенсация при 10.6%. Тежки усложнения от страна на черния дроб и бъбреците и миокарден инфаркт се наблюдаваха при 8.2%. Много тежки усложнения на диахателната, отделителната и храносмилателната система като ARDS, ОБН и паралитичен илеус имаше при 3.8%. Крайно тежки усложения като инсуфициенция на анастомоза, чернодробна недостатъчност и екзитус леталис се наблюдаваха при 1.2%.

Усложнения в Пети клъстер

При този модел на промяна на амилазата усложенията при пациентите са еднотипни – развиват се хепаторенален синдром, панкреато ренален синдром или инфаркт на миокарда.

Усложнения в Шести клъстер

При тази група от пациенти усложненията също са мономорфни, изразяващи се в забавен пасаж и намалена перисталтика от страна на храносмилателната система.

Усложнения в Седми клъстер

В групата усложненията са разпредлени в три главни групи:

1/От страна на белодробната или сърдечно-съдовата система–при 33.3%. 2/Белодробен застой, сърдечна слабост, дилатация на сърцето и декомпенсация – при 33.3%

3/Много тежки усложнения като ARDS, ОБН и паралитичен илеус при 33.3%.

Спрямо получените данни от клъстерния анализ на моделите на промяна на амилазата във времето може да се изведе следното заключение:

Всеки модел показва своя характерност на протичане, както от страна на панкреатита, така и на усложненията, които предизвиква в различните органи и системи.

При клъстерните модели 1, 2 и 4 се наблюдава Гаусово разпределение на усложненията, но процентното им съотношение дава възможност при установяване на някои от описаните модели на промяна на амиалазата да се вземат мерки за предотвратяване на настъпващите усложнения.

При клъстери 3, 5 и 6 се наблюдава мономорфно разпределение на усложененията в групата. При установяване на подобен модел на промяна на амилазата това дава възможност да се предприемат конкретни мерки за радикално елиминиране на усложненията.

Клъстер 7 се наблюдава разпределяне на усложненията в три основни направления, което също предлага модел на действие за прилагане на контра-мерки спрямо тях.

Разпределение на усложненията при постоперативен панкреатит спрямо пола:

Разпределението на различните групи усложнения спрямо двата пола е представено почти по равно. Известен превес има мъжкият пол спрямо групата на крайно тежките усложнения, където води с 60% спрямо 40% за женския пол.

Модели на разпределение на различните видове усложнения при ПОП спрямо кръвногруповата принадлежност на пациентите:

Личи превес на леките усложнения като отслабена перисталтика за пациентите с 0 кръвна група – 66.7 % и липсата на това усложнение при В и АВ кръвни групи. Усложненията като белодробен застой и сърдечна недостатъчност са по-изразени при кръвна група А – 56.8%. А хепатореналният синдром и миокардният инфаркт са по-чести при 0 кръвна група – 45.9%.

Разпределение на усложненията при ПОП спрямо принадлежност по Rh фактор:

Разпределението на групите усложнения спрямо показателя резус фактор не показва статистически различия спрямо нормалното популационно разпределение на резус принадлежността.

Разпределение на усложненията спрямо ехографската находка при постоперативен панкреатит:

При статистическото проучване на усложненията на острия следоперативен панкреатит се извърши корелационен анализ на намерената ехографска находка при развиващ се ПОП и тежестта на различните усложнения.

Отокът на панкреаса в най-голям процент се асоциира с нарушения от страна на храносмилателната система - забавен пасаж – 100%.

На второ място по честота тази ехографска находка се свързва с появата на пневмония- 35,6% и промени от страна на сърдечно-съдовата система като пристъпно предсърдно мъждене и аритмия- 34.1%.
В далеч по-малки проценти се асоциира с тежки усложнения като ARDS и инфаркт на миокарда – 5.3%.

Изливът около панкреаса и в бурса оменталис е пряко свързан с появата на пневмонични изменения в белия дроб, релаксацията на диафрагмата и появата на аритмия в 55.8%. С тежки пневмонични двустранни усложнения изливът около панкреаса при ПОП се асоциира в 58.5%. Нарушенията от страна на сърдечно-съдовата система като аритмия, пристъпно предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност са представени в 52.3%. Миокардният инфаркт се наблюдава в 48.6% от случаите. Острият респираторен дистрес синдром и остра бъбречна недостатъчност и чернодробна недостатъчност се наблюдават в 21.1%. Полиорганната недостатъчност е представена в 25.0%.

При голям излив в бурса оменталис и перипанкреасните пространства - пневмония се наблюдава в около 20 % от случаите като в 2.9% тя е едностранна и в 16.9% - двустранна. От страна на сърдечно-съдовата система аритмия и предсърдно мъждене има в 11.4%, а инфаркт на миокарда е наблюдаван в 27%, асоцииран с такава ехографска находка при ПОП. Бъбречна недостатъчност по типа на ренална увреда и тежък ARDS се наблюдават в 15.8%, а полиорганната недостатъчност и екзитус леталис настъпват в около 50% от случаите при описаната находка.

При ехографка находка, говореща за хеморагичен панкреатит, промените в организма се изразяват в появата на тежко засягане на дихателната и отделителната системи. Инфаркт на миокарда се наблюдава в 8.1% от случаите. 52.6% от разгледаните пациенти с тази ехографка находка развиха тежък ARDS асоцииран с остра бъбречна недостатъчност – панкреато ренален синдром.

При ехографски данни за излив извън бурса оменталис - в други компартменти на коремната кухина като кавум дъгласи и субхепатално се наблюдаваха следните изменения: 1.9% едностранна пневмония. Тежки пневмонични усложнения се асоцииараха с тази находка в 6.2%. В по-голям процент – 8.1% усложненията се проявиха с изменения от страна на сърдечно-съдовата система – остър миокарден инфаркт.

При инструментални данни за некроза на панкреаса – изменията от страна на различните системи и органи се проявяват основно с тежки поражения като полиорганна недотатъчност, панкреаторенален синдром, чернодробна и бъбречна недостатъчност, ARDS и паралитичен илеус. При такава находка 25% от случаите завършват развитието на синдромокомплекса на заболяването с exitus letalis.

В направеното проучване беше извършен корелационен анализ на различните прояви на усложнения в следствие на ПОП и тежестта на оперативната интервенция. Под тежест на интервенцията се взе предвид броят на оперативните намеси и оперираните органи в хода на една оперативна интервенция. Получените резултати от анализа показват Гаусово разпределение на усложненията спрямо различните групи. Това потвърждава нулевата хипотеза.

При намеси върху жлъчния мехур и жлъчни пътища:

Холецисектомията като самостоятелна интервенция рядко дава усложнения в следствие на ПОП. При комбинация от холецистектомия и дрениране на жлъчното дърво се наблюдава тенденция за увеличване на усложненията в следствие на ПОП. Дори разликата в типа на дренирането, било то транцистичен дренаж или Кер дренаж, има значение. При трансцистичното дрениране субилеусните прояви са 35% за сметка на 42.4% при Кер дренажът. В категорията на сърдечно-съдовите усложнения, аритмиите се наблюдават по-често при Кер дрениране – 9.1% срещу 5.0% за трансцистичния дренаж. Като тежко усложнение от страна на ССС острият миокарден инфаркт е представен в почти еднакви проценти при двете техники.

Направи се сравнение на усложненията при ревизията на жлъчните пътища, придружена с отстраняване на калкули и последвала Холедоху-дуоденостомия /HDA/ или от папилосфинктеропластика/PSP/.

При тези две техники субилеусните прояви се проявиха в 40.0% за HDA спрямо 30.4% за папилосфинктеропластиката /PSP/. Пневмонични изменения бяха намерени в лек превес в групата на PSP 21.7% спрямо групата на HDA -20%. В групата на PSP се наблюдаваха 4.3% аритмии и пристъпно предсърдно мъждене като усложнение. Такива не се намериха при изследваната група на HDA. По отношение на тежките усложнения не се намериха случаи в групата на PSP, но в HDA групата се намери 10% асоцииране с усложнения като ARDS, ОБН и чернодробна недостатъчност. При големите оперативни намеси върху жлъчното дърво като резекция на дуктус хепатикус и дуктус холедосхус, както и дренирането на жлъчните пътища с трансхепатално преведени дренажи се наблюдаваше разпределение на усложненията: субилеусни прояви в 30%, пневмоничните усложнения бяха в 40%, миокарден инфаркт се наблюдава при 20%, а тежки усложнения като полиорганна недостатъчност - в 10%.

При намеси върху стомаха:

Установи се, че оперативни намеси като GEA a modo Hacker и Finduplicatio при ПОП дават еднотипни усложнения. Същата взаимовръзка се намери и при операциите като Gysto-gastrostomia и няколко вида пилоропластика. При GEA anterior се намериха субилеусни прояви в 39.3% спрямо 25.9% при GEA a modo Hacker. Пневмоничните усложнения показаха превес в групата на задната GEA – 48.1% за сметка на 17.8% при GEA anterior. Усложненията от страна на ССС при предно GEA бяха 28.6% като инфарктът на миокарда бе с честота 10.7%. При групата на задната GEA остър миокарден инфаркт се наблюдава в 18.5%. Тежките усложнения като полиорганна недостатъчност и ARDS бяха разпределени в почти равни съотношения 3.6% - GEA anterior и 3.7% GEA a modo Hacker.

При стомашната резекция и гастректомията процентите на субилеусни прояви бяха в по–голяма честота за сметка на резекциите на стомаха – 40.0% срещу 26.1% за гастректомията. Белодробните усложнения по типа пневмония

бяха почти по равно разпределени – 40% при стомашните резекции и 43.2% при гастректомиите. От страна на ССС – аритмия и сърдечна недостатъчност в 10% за стомашните резекции и 15.2% - при гастректомиите. Миокардният инфарк бе с честота почти еднакво разпределена - 5.0% при стомашните резекции и 6.5% при гастректомия. Тежките усложнения като полиорганна недостатъчност обаче показаха повишен превес от страна на стомашните резекции – 5.0% за сметка на 2.2% при гастректомиите. Интерес представляват данните за усложнения при пилоропластиките и кистогастростомиите – белодробните усложнения по типа пневмония са 66.6%, превишаващи резултатите при всички останали описани интервенции. Друга голяма група усложнения при тях са тези от страна на ССС - 33.4%.

Корелационен анализ при намеси върху панкреас:

Леките оперативни намеси в тази област да протичат с относително малък процент на усложнения от ПОП – биопсията на панкреаса и дренажът на панкреатичен абсцес дават усложнения на ПОП в 30% - изразяващи се в едностранна пневмония.Външният дренаж на панкреатичните кисти, които се усложняват с появата и развитието на ПОП, се усложняват също с развитие на пневмонични изменения в белия дроб в 15% от случаите. При оперативни намеси като панкреато-кисто-йейюностомия субилеусни прояви се наблюдават в 30% от случаите. Белодробните усложнения са представени с пневмонични усложнения с общ процент - 50% от всички усложнения. В 20% ПОП при тези оперативни интервенции се съчетава с усложнения от страна на ССС, от които 10% аритмии и ППМ и 10% ОМИ. При панкреато-вирсунго-йейюностомията измененията също са само от страна на белия дроб и ССС, но в далеч по–високи проценти: 66.7% двустранни пневмонични изменения и 33.3% аритмии, ППМ и сърдечна недостатъчност.

Резекцията на опашката на панкреаса се изявява основно в усложнения от страна на дихателната система – 66.7%. Този висок процент на усложнения

лесно може да се обясни с наличето в опашката на панкреаса на голямо количество М2 компетентни имунни клетки, които при активиране опосредстват голяма алтерационна реакция дори и при минимални травматични увреди. [123] В останалите случаи в представеното проучване усложненията бяха 16.7% от страна на храносмилателната система – забавен пасаж, и от страна на ССС – аритмия и ППМ – 16.7%. При левите и десните резекции на панкреаса усложненията при възникнал ПОП са като следва: от храносмилателната система – 30.8% за левите резекции срещу 11.1% при дуоденохемипанкреатектомиите. При белодробните промени левите резекции се проявяват в едностранна пневмония в 38.5% и с двустранно засягане на белия дроб в 5.1%. При ДХПЕ 27.8% - едностранна пневмония и 22.2% двустранни промени. ССС – леви резекции – 17.9% аритмии и ППМ и ОМИ в 5.1% от случаите. При десните панкреатични резекции 22.2% ППМ и аритмия и ОМИ в 8.3%.

Интересна разлика се вижда при сравняване на тежките усложнения като появата на ARDS, чернодробна недостатъчност и ОБН при левите резекции – 2.6%, а при десните резекции - 8.3%.

Корелационен анализ при намеси върху черен дроб:

При оперативните намеси в областта на черния дроб различните метастазектомии и екстирпации на вторични лезии, независимо от броя и обема на интервенцията, дават статистически еднакви и близки резултати с евакуациите на чернодробни абсцеси. Субилеусни прояви се наблюдават в 50%, белодробни измения - в 33.3% и миокарден инфаркт - в 16.7%.

Интерес представляват резултатите на усложненият при ПОП след ехинококцектомия – те съвпадат с усложненията при ПОП след бисегментектомия. При сравняване на процента усложнения при моносегментектомии, бисегментектомии и трисегментектомии се установява -

усложненията от страна на храносмилателната систмема бисегментектомиите водят с 19.0% на фона на 11.1% при моносегментектомиите и 10.0% при резекция на три сегмента. При белодробните усложнения моносегментектомиите водят с 61.1% , бисегмент. – 48.6%, трисегмент. – 50%. Усложненията от страна на ССС трисегментектомиите имат най-голямо представителство - 40%, а моносегмент – 22.2%, бисегмент – 19.1%. Интересен е фактът, че статистически от представената извадка тежки усложнения като ARDS, ОБН и полиорганна недостатъчност се проявяват при бисегментектомиите -14.3% и моносегментектомиите – 5.6%. На този фон от разнообразни усложнения лобектомия – дясна или лява се усложняват само със следоперативни субилеусни прояви. При хемихепатектомиите картината на усложненията е по-разнообразна – субилеус в 57.1%,пневмония в 14.3%,сърдечно-съдови усложнения в 28.6%, от които ОМИ в 14%. Много тежки усложнения при тези оперативни намеси не се наблюдават.

Оперативни намеси върху тънки и дебели черва:

Тънкочревни намеси - при леките оперативни намеси върху тънкото черво като сутура и извеждане на илеостома или йейюностома в най-голям процент са усложненията по типа на субилеус – 36%. При резекцията на тънкото черво тези усложнения са в значително по-голям процент - 55.6%. Интерес буди фактът, че статистически по-леките оперативни намеси от по-горе споменатата група се асоциират по-често с белодробни усложнения – пневмония в 32%. Съотнесени към тези резултати, резекциите на тънкото черво се усложняват с пневмония само в 22.2%. При сърдечните усложнения лек превес отново имат леките тънкочревни оперативни намеси – 24.0%, а при резекциите 22.2%.

Дебелочревни намеси - при най-леките намеси като бистомиален анус претер ПОП се усложнява единствено със субилеусни прояви. Сравняването на дясната хемиколектомия с лявата хемиколектомия и резекцията на сигмовидното черво показват следното разпределение на усложненията:

Усложнения от страна на храносмилателния тракт - 44.4% при десностранните чревни резекции за сметка на 37.5% при левостранните. Белодробните оплаквания са по-характерни за левите резекции – пневмония в 30%, срещу 16.6% при десните хемиколектомии. ССС – показва еднакво разпределения на усложненията по този показател, но ОМИ е по-чест при десните хемиколектомии – 16.7%, за сметка на 10.0% при левите. Тежките усложнения са без съществена разлика в разпределението – 5.6% за десните спрямо 5% за левите хемиколектомии.

Ампутацията на ректума по Маилс представя Гаусово разпределение на усложненията в следствие на настъпил ПОП. Интерес прави високият процент на ССС усложнения и по-конкретно ОМИ, който се проявява в 33.3%. Тежките усложнения при тази оперативна намеса също с по-високо застъпени сравнено с отаналите оперативни намеси – ARDS и ОБН – в 8.3%.

Оперативни намеси върху органи, разположени извън перитонеалната кухина или разположени анатомично далече от панкреаса.

В тази разнородна група се представят резултати за оперативни намеси върху органи, разположени анатомично на голямо разстояние от задстомашната жлеза или намеси, нямащи пряка или близка връзка с нея. В цялата група се наблюдава нормално Гаусово разпределение на усложненията.

При евакуация на интраабдоминални абсцеси или експлоративни лапаротомии се наблюдава поява на ПОП и асоциирането му с два вида усложнения – субилеусни прояви в 66.7% и усложнения от страна на ССС-ППМ и аритмия – в 33.3% от случаите. При циторедукции на тумори в корема усложненията на ПОП са само по типа на субилеус във всички наблюдавани случаи на репрезентативната извадка. При тежки пластики на предната коремна стена усложненията на ПОП се разпределят в четири големи групи разпределени по равно процентно: - субилеусни 25%; белодробни – пневмония 25%, ОМИ – 25% и тежки – ARDS и ОБН, чернодроба недостатъчност – 25%.

Екстирпации на ретроперитонеални тумори, парааортални лимфни дисекции и оперативни намеси върху женските полови органи в малкия таз, показват превес на белодробните усложнения – 47.1%. Субилеусните прояви 35.3% и ОМИ – 11.8%.

Оперативни намеси върху слезката

Спленектомиите по повод на киста на слезката се асоциират с два вида усложнения при ПОП - субилеусни прояви в по-малък процент – 20% и пневмонични изменения – в 80% от случаите. При спленектомия по повод на тромбоцитопения белодробните усложнения са в 61.9%, а при спленомегалия 75.%. Най-нисък е процентът на белодробни усложнения при ПОП и спленектомия по повод на хематом на слезката – 41.7%. ССС усложнения са в най-висок процент при спленектомия по повод хематом на слезката – 20.9%, а ОМИ е 12.5% при спленектомиите по повод на лимфом на слезката и спленектомия. Тежки усложнения като ARDS, ОБН и полиорганна недостатъчност се наблюдават при спленектомия по повод на хематом – 8.3% и 4.8% при спленектомията по повод на тромбоцитопения.

Корелационно проучване на стойностите на предоперативния Фибриноген и асоциирането му с появата на постоперативен остър панкреатит.

Ретроспективно бяха проучени стойностите на предоперативния фибриноген при 412 случая на ПОП. Установи се количествена зависимост – в 70% стойностите на предоперативния фибриноген бяха над нормата при всички случаи с ПОП от репрезентативната извадка. Това доведе до извода, че има пряка зависимост между фибриногена и настъпващия ПОП. Установи се, че при наличие на фибриноген предоперативно над стойности от 3.4g/l има статистически доказано сигурно развитие на остър панкреатит в постоперативния период.

В световен мащаб стои отворен въпросът при кои случай ще се развие постоперативен панкреатит или всичко ще премине в бенигнена

хиперамилаземия. Биохимични и имунологични маркери показват ясно ще се превърне ли хиперамилаземията в остър панкреатит. Тези маркери са IL-6, IL-10.

Проспективно проучване

В клиниката по Обща и Чернодробно-панкреатична Хирургия на УМБАЛ Александровска бяха проучени и проследени имунологично и биохимично всички случаи с повишено ниво на амилазата в следоперативния период в едногодишен интервал. На случаен принцип се избраха независимо от вида на оперативната намеса, на която бяха подложени всички пациенти, при които бяха отчетени завишени над горната граница на нормата нива на амилазата в следоперативния период. При пациентите се изследваха IL-6 и IL-10.

При изследване на IL-6 в болшинството случай изследваният интерлевкин повишава стойностите си високо над нормата.

Единствено в случаите, когато нивата на IL-6 останаха в границата на нормата не се разви остър следоперативен панкреатит и не се появиха усложнения. При тях нивата на амилазата следваха модел на промяна във времето като описаният Клъстер 6. Останалите пациенти развиха различни по вид усложнения. Амилазата при тях следваше модели на промяна, които попаднаха в останалите клъстерни групи.

При изследване на IL-10- маркиращ подтискане на възпалителния отговор в организма при изследваната гупа пациенти се установиха ексцесивно повишени нива при 10% от случаите. В останалите той оставаше нисък.

При проведеното проучване се установи, че при описаните всички случаи с установен IL-10 със завишени стойности – по-високи от съответните на IL-6 при същия пациент клинично се наблюдаваше само постоперативна хиперамилаземия и модел на амилазата по типа на Клъстер 6. Наблюдаваха се няколко случая, в които IL-6 беше завишен над нормата, но стойностите на IL-10 го превишаваха по абсолютна стойност. В тези случай също клинично не се

установи развитие на остър постоперативен панкреатит, а само преходна хиперамилаземия. В останалите случаи – когато IL-6 бе с по-високи абсолютни стойности от IL-10 се наблюдаваха клинично развитие на ПОП и последващи различни по вид и форма на тежест усложнения, а амилазата следваше модел на промяна различен от тип Клъстер 6.

1.5. Заключение: Постоперативният панкреатит е тежко усложнение, настъпващо в ранния следоперативен период. След себе си то води различни по тежест и форма усложнения от страна на различни органи и системи. Тези усложнения зависят от множество различни фактори. Най-ранният индикатор на ПОП е повишаването на амилазата в следоперативния период. Стойностите на амилазата не са пряко свързани с вида и тежестта на усложненията, които води след себе си ПОП. Моделът на промяна на амилазата е един от факторите даващи възможност за предикция на усложненията - последствие на ПОП. Видът на оперативната интервенция също статистически може да се свърже предоминантно с определени усложнения. Някои биохимични показатели като предоперативните стойности на фибриногена могат да покажат повишен риск за развитие на ПОП. Най-сигурен критерий за развитие или не на следоперативен остър панкреатит имат имунологичните маркери и IL-6 и IL-10, които могат дори да разграничат постоеративната бенигнена хиперамилаземия от следоперативния панкреатит.

1.6. Приноси

1/ Прилагане на математически модели на промяна на амилазата за предикция на усложенията на следоперативния панкреатит.

2/ Статистически анализ на честотата и вида на усложненията в следствие на постоперативен панкреатит.

3/ Установяване на видовете и честотата на възникване на ПОП при различните оперативни интервенции

4/ Използване на стойностите на предоперативния фибриноген като маркер за възникване на ПОП.

5/ Установяване на зависимости между вида на ехографската находка, тежестта на следоперативния панкреатит и настъпващите усложнения.

6/ Прилагане на имунологични маркери IL-6 и IL-10 за предикция на появата на ПОП в ранния следоперативен период.

7/ Използване на имунологични маркери за предикция и отдиференциране на ПОП от следоперативната хиперамилаземия.

1.7. Библиография:

1/Chen JW, Saccone GT, Toouli J: Sphincter of Oddi dysfunction and acute pancreatitis. Gut 1998;43:305. [PMID: 9863467]

2/Cohn JA et al: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. N Engl J Med 1998;339:653. [PMID: 9725922]

3/Eckerwall G, Andersson R: Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation, or all of them? Scand J Gastroenterol 2001;36:449. [PMID: 11346196]

4/Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120:682. [PMID: 11179244]

5/Granger J, Remick D: Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. Shock 2005;24(Suppl 1):45.

6/Halangk W et al: Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. J Clin Invest 2000;106:773. [PMID: 10995788]

7/Layer P, Keller J: Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. J Clin Gastroenterol 1999;28:3. [PMID: 9916657]

8/Miskovitz P: Role of selectins in acute pancreatitis. Crit Care Med 2001;29:686. [PMID: 11379542]

9/Opie EL: The theory of retrojection of bile into the pancreas. Rev Surg 1970;27:1. [PMID: 4906214]

10/Sharer N et al: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med 1998;339:645. [PMID: 9725921]

11/Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ: Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:45. [PMID: 18206812]

12/Steer ML: How and where does acute pancreatitis begin? Arch Surg 1992;127:1350. [PMID: 1280081]

13/ Exocrine Pancreas Michael L. Steer, MD Sabiston Textbook of Surgery, 18th editionBy Courtney M. Townsend, Jr., MD, R. Daniel Beauchamp, MD, B. Mark Evers, MD and Kenneth L. Mattox, MD 2008 1589-1623 CHAPTER 55

14/ CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery, 13e Chapter 26. Pancreas

15/ Purolent-Septic Surgery prof. Stoian Popkirov MD DSc Sofia 1984 422-427

16/ Dimitrova V MD DSc. Textbook of Surgery Clinical Surgery book 2 Sofia 2005 369-382

17/ Norman H. Blatherwick, M.D.and A. C. Pattison, M.D., Acute Pancreatitis Complicating Choledochal SphincterotomyDiplomates, American Board of Surgery,Los Angeles, California
18/ CLAUD C. BURTON, M.D., WM. G. ECKMAN, JR., M.D. AND JOHN HAXO, M.D., Acute Postgastrectomy Pancreatitis, Dayton, Ohio
19/MILLBOURN, E. On acute pancreatic affectations foIlowing gastric resection for ulcer or cancer and the possibilities of avoiding them. Acta cbir. Scandinav., 9: 1-21, 1949.
20/CATTELL, R. B. The use of a long T-tube in surgery of the biliary tract. S. Clin. No& America, 28:659-688, 1948 .
21/David B. Hinshaw, Richard Carter, Harvey W. Baker, Robert A. Wise Postgastrectomy Afferent Loop Obstruction Simulating Acute Pancreatitis Ann Surg. Apr 1960; 151(4): 600–604.
22/ Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1901; 12:182-192.
23/ Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, et al: Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 1993; 104:853-861.
24/ PFEFFER RB, STASIOR O, HINTON JW. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Surg Forum. 1957;8:248–251.
25/ Case RM: Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control.
In: Beger HG, Warshaw AW, Buchler MW, et al ed. The Pancreas,
Oxford: Blackwell Science; 1998:63-100.
26/ Case RM, Argent BE: Pancreatic duct cell secretion: Control and mechanisms of transport. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al ed. The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease, 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:301-350.
27/ Owyang C, Logsdon CD: New insights into neurohu-moral regulation of pancreatic secretion. Gastroenterology 2004; 127:957-964.

28/. Kornfeld S: Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states. J Clin Invest 1986; 77:1-6.
29/ Palade G: Intracellular aspects of the process of protein
secretion. Science 1975; 189:347-358.
30 /Steer ML: Pancreas divisum and pancreatitis: Implications and rationale for treatment. In: Beger HG, Buchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P, ed. Chronic Pancreatitis, New York: Springer-Verlag; 1990:245-252.
31/Hashimoto N, Haji S, Nomura H, Ohyanagi H. Hyperamylasemia after hepatic resection. Hepatogastroenterology 2003; 50:1472-3.
31/ Eddie K. Abdalla, MD, Roger Noun, MD, Jacques Belghiti, MDc,* Hepatic vascular occlusion: which technique? Surg Clin N Am 84 (2004) 563–585
32/ Kubota K, Makuuchi M, Noie T, Kusaka K, Sakamoto Y, Miki K, et al. Risk factors for
hyperamylasemia after hepatectomy using the Pringle maneuver: randomized analysis of
surgical parameters. Arch Surg 1998;133:303–8.
33/ Omer Vedat Unalp, Unal Aydin, Pinar Yazici, Deniz Nart, Cigdem Yenisey, Tulay Kavak, Murat Zeytunlu, Ahmet CokerThe Effects of the Pringle Maneuver on the Pancreas: Can Octreotide Be Protective? JOP. J Pancreas 2009 May 18; 10(3):284-291.
34/ Peng SY, Wang JW, Lau WY, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. Ann Surg. 2007;245(5):692-698.
35/Peng SY, Mou YP, Liu YB, et al. Binding pancreaticojejunostomy: 150 consecutive cases without leakage. J Gastrointest Surg. 2003;7(7):898-900.
36/Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR. Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. Ann Surg. 1999;229(1):41-48.
37/Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg. 2006;10(9):1280-1290.
38/Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. World J Surg. 2002;26(1):99-104.
39/Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, et al. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. Arch Surg. 2002;137 (9):1044-1048.
40/Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. Ann Surg. 2005;242(6):767-773.

41/Betul Unal, Gulsum Ozlem Elpek, Senay Yildirim, Tekinalp Gelen, Okan Erdogan and Can Ozkaynak Echinococcus Multilocularis Infestation in the Head of the PancreasJ Clin Exp Pathol 2014, 4:3
42/Ocampo C, Oría A, Zandalazini H, Silva W, Kohan G, Chiapetta L, Alvarez J. Treatment of acute pancreatic pseudocysts after severe acute pancreatitis. J Gastrointest Surg. 2007 Mar;11(3):357-63.

43/ Thilo Hackert, Werner Hartwig, Stefan Fritz, Lutz Schneider, Oliver Strobel, Jens Werner. Ischemic acute pancreatitis: clinical features of 11 patients and review of the literatureThe American Journal of Surgery Volume 197, Issue 4, April 2009, Pages 450–454

44/ Michels NA. Blood Supply and Anatomy of the Upper Abdominal Organs, with a Descriptive Atlas. Philadelphia: JB Lippincott, 1955.

45/Skandalakis PN, Colborn GL, Skandalakis LJ, Richardson DD, Mitchell WE Jr, Skandalakis JE. The surgical anatomy of the spleen. Surg Clin North Am 1993;73:747-768. [PubMed: 8378819]

46/Yikun Qu, Shiyan Ren, Chunmin Li, Songyi Qian, Peng Liu Management of Postoperative Complications Following Splenectomy Int Surg. 2013 Jan-Mar; 98(1): 55–60.

47/ David Spector, Zvi Perry,Sajani Shah, Julie J Kim, Michael E Tarnoff, Scott A Shikora Roux-en-Y gastric bypass: hyperamylasemia is associated with small bowel obstruction, Surgery for Obesity and Related Diseases 2014
48/ Chun KS, Yoon WH. The Causes and Clinical Significance of Hyperamylasemia Following Colorectal Surgery. J Korean Soc Coloproctol. 2002 Oct;18(5):281-286.

49/ W. L. Law, Dr. H. Randolph Bailey, Ernest Max, Donald R. Butts, Kenneth W. Smith, David A. Thompson, Gary B. Skakun, Ernie Graves Single-layer continuous colon and rectal anastomosis using monofilament absorbable suture (Maxon®) Diseases of the Colon & Rectum June 1999, Volume 42, Issue 6, pp 736-740

50/ Richard Paula, James Li, Francisco Talavera, Eddy S Lang, Trevor John Mills Abdominal Compartment Syndrome Medscape Drugs and Diseases Sep 17, 2014

51/ Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serul IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344:732-738, 2001

52/ Chia-Ter Chao, Jia-Yu Chao Furosemide and pancreatitis Importance of dose and latency period before reaction Can Fam Physician. 2013 Jan; 59(1): 43-45.

53/Sunil K. Kota, Siva K. Kota, Sruti Jammula, S. V. S. Krishna, and Kirtikumar D. Modi

Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review Indian J Endocrinol Metab. 2012 Jan-Feb; 16(1): 141–143. doi: 10.4103/2230-8210.91211

54/Yadav D. and Pitchumoni C.S. “Issues in hyperlipidemic pancreatitis.” Journal of Clinical Gastroenterology. 2003; 36(1): 54-62.
55/ Gan S.I., et al. “Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review.” World Journal of Gastroenterology. 2006; 12(44): 7197-7202.
56/ Kasper D.L., et al. Harrison’s Online: Harrison’s Principles of Internal Medicine, 16th Edition. The McGraw Hill Companies, Inc. 2007, Chapter 335. [www.accessmedicine.com]
57/ Alagozlu H., et al. “Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis.” Digestive Diseases and Sciences. 2006; 51: 931-933.

58/Zisun Kim, Min Joo Kim, Jung Hoon Kim, So Young Jin, Yong Bae Kim, Daekwan Seo, Dongho Choi,Kyung Yul Hur, Jae Joon Kim, Min Hyuk Lee, Chul Moon Prediction of post-operative pancreatic fistula in pancreaticoduodenectomy patients using pre-operative MRI: a pilot study. HPB (Oxford) 2009 May;11(3):215-21

59/ Kumaresan Sandrasegaran, Dean D. Maglinte, Thomas J. Howard and John C. Lappas Surgery for Chronic Pancreatitis: Cross-Sectional Imaging of Postoperative Anatomy and Complications Abdominal Imaging Pictorial Essay April 2005, Volume 184, Number 4
60/ Fernando I. Yamauchi, Cinthia D. Ortega, MD, Roberto Blasbalg, Manoel S. Rocha, José Jukemura, Giovanni G. Cerri Multidetector CT Evaluation of the Postoperative Pancreas Gastrointestinal Imaging Volume 32, Issue 3 May-June 2012

61/ John Baillie How Should Post-ERCP Pancreatitis Be Managed? Medscape Gastroenterology Disclosures September 14, 2012

62/ Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio CAnn Surg. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. 2000 Jan;231(1):82-7.

63/Li AB, Tskhaĭ VF. Diagnosis and treatment of postoperative pancreatitis. Khirurgiia (Mosk). 1991 Feb;(2):122-6.

64/ Mark P E. Zagola GP; Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ 328:1407-1412, 2004

65/ Pedersen BK, Febbraio MA (October 2008). "Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6". Physiol. Rev. 88 (4): 1379–406.doi:10.1152/physrev.90100.2007. PMID 18923185

66/ van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF (1997). "Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia". J. Infect. Dis. 176 (2): 439–44. doi:10.1086/514062.PMID 9237710.

67/Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Apr;22(4):550-4.

68/Ohmoto K, Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications. Hepatogastroenterology. 2005 Jul-Aug;52(64):990-4.

69/ Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, van Deventer SJ, Neirynck S, Peppelenbosch MP, Steidler L (Jun 2006). "A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease". Clinical Gastroenterology and Hepatology 4 (6): 754–9. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.028. PMID 16716759.

70/ Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, Hanauer SB, Kilian A, Cohard M, LeBeaut A, Feagan B (Dec 2000). "Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group". Gastroenterology 119 (6): 1473–82. doi:10.1053/gast.2000.20229. PMID 11113068.

71/ Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, Jacyna M, Lashner BA, Gangl A, Rutgeerts P, Isaacs K, van Deventer SJ, Koningsberger JC, Cohard M, LeBeaut A, Hanauer SB (Dec 2000). "Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group". Gastroenterology 119 (6): 1461–72. doi:10.1053/gast.2000.20196. PMID 11113067.

72/ van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN (Aug 1997). "Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group". Gastroenterology 113 (2): 383–9. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9247454. PMID 9247454.

73/Rongione AJ[1], Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. Gastroenterology. 1997 Mar;112(3):960-7.

74/Pezzilli R[1], Billi P, Miniero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. Dig Dis Sci. 1997 Jul;42(7):1469-72.

75/ Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T, Devière J. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. Gastroenterology. 1995 Jun;108(6):1917-22.

76/ Thompson D, Pepys MB, Wood SP (Feb 1999). "The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine". Structure 7 (2): 169–77. doi:10.1016/S0969-2126(99)80023-9. PMID 10368284.

77/ Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. Medicina (Kaunas). 2004;40(2):135-40.

78/Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF.Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. J Emerg Med 1999; 17:1027-37.

79/Lang E, Afilalo M, Dankoff J, Colacone A,Tselios C, Guttman A. The prognostic significance ofmoderate hyperamylasemia in the evaluation of the emergency department patient. J Emerg Med 1995;

80/ Richard Morrissey, J. Edward Berk, Louis Fridhandler, and Daniel Pelot The Nature and Significance of Hyperamylasemia Following OperationAnn Surg. 1974 Jul; 180(1): 67–71. PMCID: PMC1343609

81/ Luca Frulloni, Franca Patrizi, Laura Bernardoni, Giorgio Cavallini Pancreatic Hyperenzymemia:Clinical Significance and Diagnostic Approach JOP. J Pancreas (Online) 2005; 6(6):536-551.

82/ The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages Boris Calderon, Javier A. Carrero, Stephen T. Ferris,Dorothy K. Sojka,2 Lindsay Moore, Slava Epelman, Kenneth M. Murphy,Wayne M. Yokoyama, Gwendalyn J. Randolph, Emil R. Unanue Published September 7, 2015 // JEM vol. 212 no. 10 1497-1512
The Rockefeller University Press, doi: 10.1084/jem.20150496

83/ Lichanska, A.M., and D.A. Hume. Origins and functions of phagocytes in the embryo.2000. Exp. Hematol. 28:601–611. doi:10.1016/S0301-472X(00)00157-0

84/ David M. Mosser & Justin P. Edwards (December 2008). "Exploring the full spectrum of macrophage activation". Nature Reviews Immunology. 8 (12): 958–969. doi:10.1038/nri2448. PMC 2724991 . PMID 19029990

85/ Galdiero, MR; Garlanda, C; Jaillon, S; Marone, G; Mantovani, A (2012). "Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression". J Cell Phys. 228 (7): 1404–12. doi:10.1002/jcp.24260. PMID 23065796

86/ Xiao, X., I. Gaffar, P. Guo, J. Wiersch, S. Fischbach, L. Peirish, Z. Song, Y. El-Gohary, K. Prasadan, C. Shiota, and G.K. Gittes. 2014. M2 macrophages promote beta-cell proliferation by up-regulation of SMAD7. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 111:E1211–E1220. doi:10.1073/pnas.1321347111

87/ I-Ming Kuo, Frank Wang, Keng-Hao Liu, and Yi-Yin Jan Post-gastrectomy acute pancreatitis in a patient with gastric carcinoma and pancreas divisumWorld J Gastroenterol. 2009 Sep 28; 15(36): 4596–4600. Published online 2009 Sep 28. doi: 10.3748/wjg.15.4596 PMCID: PMC2752008

88/ Soybel DI, Zinner MJ. Complications following gastric operations. In: Zinner MJ, Schwartz SI, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997. pp. 1029–1056.

89/ Bo T, Zhihong P, Peiwu Y, Feng Q, Ziqiang W, Yan S, Yongliang Z, Huaxin L. General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. Surg Endosc. 2009;23:1860–1865.

90/ Bacchini I, Martino G, Falaschi CF, Viti M, Sammartano C, Mantovani R. Postoperative acute pancreatitis (PAP). Direct personal experience Minerva Chir. 1980;35:421–427.

91/ Lubianskiĭ VG, Nasonov SV. Acute pancreatitis after resection of stomach for low duodenal ulcer Khirurgiia (Mosk) 2001;35:8–11.

92/ K. Vasiliadis, K. Fortounis, A. Kokarhidas, C. Papavasiliou, A. Al Nimer, S. Stratilati, and C. Makridis Delayed duodenal stump blow-out following total gastrectomy for cancer: Heightened awareness for the continued presence of the surgical past in the present is the key to a successful duodenal stump disruption management. A case report Int J Surg Case Rep. 2014; 5(12): 1229–1233. Published online 2014 Nov 13. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.11.026 PMCID: PMC4275811

93/ Kim HJ, Kim JW, Kim KH, Jo KW, Hong JH, Baik SK, Kim HS. [A case of afferent loop syndrome treated by endoscopic drainage procedure using nasogastric tube] Korean J Gastroenterol.

94/ Marcin Merenda, Dariusz Janczak, Jan Cianciara, Andrzej Litarski. Acute Pancreatitis as an Early Complication After Gastric Resection POLSKI PRZEGLĄD CHIRURGICZNY 10.2478/v10035-010-0099-5 2010, 82, 12, 645–650

95/ Kriger AG, Kubishkin VA, Karmazanovskiĭ GG, Svitina KA, Kochatkov AV, Berelavichus SV, Kozlov IA, Korolev SV, Gorin DS. The postoperative pancreatitis after the pancreatic surgery. Khirurgiia (Mosk). 2012;(4):14-9.

96/ Хирургично лечение на хронични панкреатит и туморите на екзокринния панкреас Р. Н. Гайдарски – дисертационен труд.

97/Sathasivam S, Ritchie A, Brooks AJ, Morris DL Acute pancreatitis following liver resection: report of three fatal cases and a review of the literature. ANZ J Surg. 2004 Aug;74(8):643-5.

98/Naoki Hashimoto; Seiji Haji; Hideaki Nomura; Harumasa Ohyanagi Hyperamylasemia after hepatic resection Hepato-gastroenterology 50(53):1472-3 · September 2003

99/ Hashimoto N, Haji S, Nomura H, Ohyanagi H. Hyperamylasemia after hepatic resection.

Hepatogastroenterology. 2003 Sep-Oct;50(53):1472-3.

100/ Shinichi Miyagawa, Masatoshi Makuuchi, Seiji Kawasaki, Tohru Kakazu, Ken Hayashi, Hide Kasai Serum amylase elevation following hepatic resection in patients with chronic liver disease The American Journal of Surgery Volume 171, Issue 2, February 1996, Pages 235-238

101/Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Costa G, Miccini M. Increased blood amylase levels in the postoperative period after liver resection. G Chir. 1998 Jun-Jul;19(6-7):262-4.

102/ Griffit Eu, Leong Ho, Nyam, Seow –Choen The significance of hyperamylasaemia after colonic resection Colorectal disease. November 1999 DOI: 10.1046/j.1463-1318.1999.00094.x

103/ John J. Burne, Thomas F. Boyd Hyperamilasemia in intestinal obstruction and its relationship to pancreatitis. The American Journal of Surgery. 1963 Published by Elsevier Inc.

104/ Chand B, Walsh RM, Ponsky J, Brody F. Pancreatic complications following laparoscopic splenectomy. SurgEndosc, 2001Nov;15(11):1273-6. Epub 2001 Sep 4

105/Kato Kazuyoshi; Tate Shinichi; Nishikimi Kyoko; Shozu Makio Managenet of Pancreatic Fistulas After a Splenectomy as Part of Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer. International journal of Gynecological Cancer October 2013 Vol 23 – Issue 8: p 1506-1511

106/Abraham Mathew, Albert F Chiemprabha, Shirley Donelson, Francisco Talavera, BS Anand, Tushar Patel Hyperamylasemia: Background, Pathophysiology, Etiology Medscape Jun 17, 2016

107/ Jack Baniel; Ilan Leibovitch; Richard S. Foster; John P. Donohue Hyperamylasemia After Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testis Cancer

Article in The Journal of Urology 154(4):1373-5 · November 1995 with 12 Reads

DOI: 10.1097/00005392-199510000-00032.

108/ Burkey SH, Valentine RJ, Jackson MR, Modrall JG, Clagett GP. Acute pancreatitis after abdominal vascular surgery. J Am Coll Surg. 2000 Oct;191(4):373-80.

109/Badereddin Mohamad Al-Ali, Felix Thimary, Karl Pummer Acute pancreatitis as rare complication of the right radical transperitoneal open nephrectomy Cent European J Urol. 2012; 65(4): 219–220. Published online 2012 Dec 11. doi: 10.5173/ceju.2012.04.art8 PMCID: PMC3921812

110/ Jan J De Waele, Eric Hoste, Stijn I Blot, Johan Decruyenaere, Francis Colardyn Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitisCrit Care. 2005; 9(4): R452–R457. Published online 2005 Jul 6. doi: 10.1186/cc3754 PMCID: PMC1269467

111/ Lu Ke,Zhi-hui Tong,Hai-bin Ni,Wei-wei Ding, Jia-kui Sun,Wei-qin Li , Ning Li, Jie-shou Li The Effect of Intra-Abdominal Hypertension Incorporating Severe

Acute Pancreatitis in a Porcine Model Published: March 5, 2012
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033125

112/ Z'graggen K, Aronsky D, Maurer CA, Klaiber C, Baer HU. Acute postoperative pancreatitis after laparoscopic cholecystectomy. Results of the Prospective Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery Study. Arch Surg. 1997 Sep;132(9):1026-30; discussion 1031.
113/ Gloor B, Stahel PF, Müller CA, Worni M, Büchler MW, Uhl W. Incidence and management of biliary pancreatitis in cholecystectomized patients. Results of a 7-year study. J Gastrointest Surg. 2003 Mar-Apr;7(3):372-7.

114/ Luis Tejedor, Alejandro Serrablo Postoperative Pancreatic Biliary Surgical Complications Journal of Gastroenterology and Hepatology Research Vol 2, No 7 (2013)
115/ Joseph A. Bardenheier III, , Donald L. Kaminski, , Vallee L. Willman, Pancreatitis after biliary tract surgery The American Journal of Surgery Volume 116, Issue 5, November 1968, Pages 773-776

116/ Tsuzuki T, Shimizu S, Takahashi S, Iio H. Hyperamylasemia after hepatic resection. Am J Gastroenterol. 1993 May;88(5):734-6.

117/Saxon Connor Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection HPB (Oxford). 2016 Aug; 18(8): 642–651. Published online 2016 Jun 20. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.006 PMCID: PMC4972444

118/ Jin S, Shi XJ, Sun XD, Zhang P, Lv GY, Du XH, Wang SY, Wang GY. The gastric/pancreatic amylase ratio predicts postoperative pancreatic fistula with high sensitivity and specificity. Medicine (Baltimore). 2015 Jan;94(3):e339. doi: 10.1097/MD.0000000000000339.

119/Yang J, Huang Q, Wang C. Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2015 Oct;22:38-45. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.007. Epub 2015 Jul 26.

120/ Rudis J, Ryska M. Pancreatic leakage and acute postoperative pancreatitis after proximal pancreatoduodenectomy. Rozhl Chir. 2014 Jul;93(7):380-5.

121/ van Acker G J, Perides G, Steer ML Co-localization hypothesis: a mechanism for intra pancreatic activation of digestive enzymes during the earlyphases of acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2006 Apr 7. 12(13): 1985-90.

122/ Ajay Dixit, Rajinder K Dawra, Vikas Dudeja and Ashok K Saluja Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis. Pancreapedia a exocrine pancreas knowledge base, August 24, 2016 [DOI: 10.3998/panc.2016.25]

123 Guo-Jun Wang, Chun-Fang Gao, Dong Wei, Cun Wang Si-Quin Ding – Acute pancreatitis and pathogenesis World J Gastroenterol. 2009 Mar 28; 15(12): 1427-1430.

124/ Marcelo G Binker and Laura I Cosen Binker Acute pancreatitis the stress factor. World J Gastroenterol. 2014 May 21; 20(19): 5801-5807.

125/ Yegneswaran B, Kostis JB, Pitchumoni CS. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. J Crit Care. 2011 Apr;26(2):225.e11-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.10.013. Epub 2010 Dec 23.